SORIN E. LEUCUŢA

BIOFARMACIE ŞI FARMACOCINETICĂ

Editura DACIA

2002

CUPRINS

1.FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CALEA DE ADMINISTRARE: ASPECTE BIOFARMACEUTICE.....8

1.1. BARIERE BIOLOGICE FAŢĂ DE TRANSPORTUL SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN ORGANISM.....8

1.1.1.Structura membranelor biologice.....9

1.1.1.1.Epiteliul.....10

1.1.1.2.Mucusul.....11

1.1.2.Transferul moleculelor în organism. Absorbţia transcelulară şi intrercelulară.....11

1.1.2.1.Calea transcelulară.....12

1.1.2.1.1.Difuzia pasivă.....12

1.1.2.1.2.Difuzia facilitată.....13

1.1.2.1.3.Transportul activ.....14

1.1.2.1.4.Pinocitoza. Fagocitoza.....14

1.1.2.1.5.Transcitoza.....15

1.1.2.2.Calea intercelulară.....15

1.2. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR PE CALE BUCALĂ.....17

1.2.1.Anatomia şi fiziologia cavităţii orale.....17

1.2.2.Absorbţia substanţelor medicamentoase prin mucoasa bucală.....20

1.2.3.Medicamente administrate bucal.....22

1.3.ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN STOMAC.....26

1.3.1.Anatomia şi fiziologia stomacului.....26

1.3.2.Comportamentul produselor medicamentoase în stomac.....28

1.4. ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN INTESTINUL SUBŢIRE.....33

1.4.1.Anatomia şi fiziologia intestinului subţire.....33

1.4.2.Absorbţia substanţelor medicamentoase.....38

1.5.ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN INTESTINUL GROS ŞI LA NIVELUL RECTULUI.....46

1.5.1.Anatomia şi fiziologia intestinului gros.....46

1.5.2.Tranzitul mdicamentelor.....50

1.5.3.Cedarea şi absorbţia substanţelor medicamentoase.....51

1.5.4.Administrarea rectală.....52

1.6.ABSORBŢIA PRIN PIELE.....58

1.6.1.Structura pielei.....58

1.6.2.Traversarea pielei de către substanţele medicamentoase.....60

1.7. ABSORBŢIA OCULARĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE.....73

1.7.1.Structura anatomică a ochiului.....73

1.7.2.Permeabilitatea şi biodisponibilitatea oculară.....76

1.8.ABSORBŢIA NAZALĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE.....87

1.8.1.Anatomia şi fiziologia cavităţii nazale.....87

1.8.2.Medicamentele aplicate pe mucoasa nazală.....90

1.9. ABSORBŢIA PULMONARĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE.....94

1.9.1.Structura şi funcţiile sistemului pulmonar.....94

1.9.2.Factori care influenţează depunerea particulelor medicamentoase în plămîni.....97

1.9.3.Absorbţia substanţelor medicamentoase administrate pe cale pulmonară.....101

1.10.ABSORBŢIA PARENTERALĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE.....106

1.10.1. Căile de administrare parenterală a medicamentelor.....106

1.10.2.Factori biofarmaceutici la administrarea parenterală a medicamentelor.....111

1.11.ABSORBŢIA VAGINALĂ ŞI UTERINĂ.....119

1.11.1.Absorbţia Vaginală.....119

1.11.1.1.Aspecte anatomice şi fiziologice.....119

1.11.1.2.Absorbţia şi efectul medicamentos.....120

1.11.2.Absorbţia uterină.....122

1.11.2.1.Aspecte anatomice şi fiziologice.....122

1.11.2.2.Dispozitive intrauterine.....124

2.CEDAREA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE DIN FORMELE FARMACEUTICE ŞI ABSORBŢIA LOR ÎN CIRCULAŢIA GENERALĂ.....129

2.1.DIZOLVAREA SUBSTANŢEI MEDICAMENTOASE, ETAPA PREMERGATOARE ŞI LIMITANTĂ DE VITEZĂ A ABSORBŢIEI.....129
2.2.DIFUZIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE, FENOMEN PRINCIPAL AL ABSORBŢIEI 133
2.3.METODE PENTRU STUDIUL DIZOLVĂRII IN VITRO.....138
2.3.1.Studiul dizolvării şi aparatura folosită.....138
2.3.2.Factori care influenţează dizolvarea unei substanţe mediamentoase din produsul medicamentos.....144
2.3.2.1. Proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase.....144
2.3.2.2. Factori dependenţi de formularea produsului medicamentos.....146
2.3.2.3.Factori legaţi de forma farmaceutică.....147
2.3.2.3.1.Comprimate.....148
2.3.2.3.2.Capsule.....149
2.3.2.3.3.Pulberi.....151
2.3.2.3.4.Supozitoare.....152
2.3.2.3.5.Suspensii.....152
2.3.2.3.6.Medicamente semisolide topice (unguente, creme, geluri, paste).....153
2.3.2.4. Factori dependenţi de dispozitivul de determinare a dizolvării.....154
2.3.2.5. Factori dependenţi de condiţiile de lucru în testarea dizolvării.....154
2.4.MODELE DE D1FUZIE. DIFUZIA ÎN SISTEME BIOLOGICE.....158
2.4.1.Modele in vitro, în situ şi in vivo.....158
2.4.1.1.Modele in vitro şi aparatura folosită.....158
2.4.1.2.Modele în situ.....161
2.4.1.3.Sisteme in vivo.....162
2.4.2.Absorbţia pe diferite căi de administrare.....163
2.4.2.1.Absorbţia gastrointestinală a substanţelor medicamentoase.....163
2.4.2.1.1.Teoria pH–partiţiei.....165
2.4.2.2.Absorbţia prin cornee.....166
2.4.2.3.Absorbţia percutanată.....167
2.4.2.4.Absorbţia bucală.....170
2.5. CEDAREA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE DIN FORME FARMACEUTICE CU CEDARE MODIFICATĂ (PRELUNGITĂ ŞI/SAU CONTROLATĂ).....173
2.5.1.Consideraţii generale.....173
2.5.2.Modalităţi de interpretare a cineticii de eliberare.....174
2.5.2.1.Fenomenul de difuzie.....174
2.5.2.1.1.Originea moleculară a difuziei.....174
2.5.2.1.2.Mişcarea browniana.....174
2.5.2.1.3.Difuzia într-un mediu lichid.....174
2.5.2.1.4.Difuziunea în polimeri.....175
2.5.2.1.4.1.Sisteme poroase.....175
2.5.2.1.4.1.1.Sisteme macroporoase.....176
2.5.2.1.4.1.2.Sisteme microporoase.....176
2.5.2.1.4.2.Sisteme lipsite de pori (non poroase).....176
2.5.2.2.Descrierea macroscopica a difuziei.....177
2.5.2.3.Mecanisme de difuzie.....178
2.5.2.3.1.Modele de tip matriţă.....178
2.5.2.3.1.1.Matriţa polimerică ne-poroasa.....178
2.5.2.3.1.1.1.Substanţa medicamentoasă dizolvată în matriţa polimerului.....178
2.5.2.3.1.1.2.Substanţa medicamentoasă dispersată în matriţă.....180
2.5.2.3.1.2.Matriţa polimerică poroasă.....182
2.5.2.3.2.Modele cu membrană.....183
2.5.2.3.2.1.Sisteme cu membrană polimerică omogenă.....183
2.5.2.3.2.1.1.Sisteme cu activitate constantă.....185
2.5.2.3.2.1.2.Sisteme cu activitate inconstantă.....186
2.5.2.3.2.1.3. Influenţa vechimii (istoriei) sistemului.....187
2.5.2.3.2.2.Sisteme rezervor cu membrană polimerică eterogenă.....189
2.5.2.3.2.3.Studiul permeabilităţii membranelor.....190

2.5.2.3.2.3.1.Metodologii de studiu a permeabilitatii filmelor izolate.....190
2.5.2.3.2.3.2.Studii de permeabilitate pentru sisteme cu membrana de control.....191
2.5.2.4. Prevederea cineticii de eliberare.....192
2.5.2.4.1.Sisteme rezervor.....192
2.5.2.4.2.Sisteme matriţă.....194
2.5.2.5.Mecanisme care nu sunt numai difuzionale.....196
2.5.2.5.1.Sisteme controlate chimic.....196
2.5.2.5.1.1.Sisteme biodegradabile.....196
2.5.2.5.1.1.1.Sisteme rezervor.....196
2.5.2.5.1.1.2.Sisteme de tip matriţă.....196
2.5.2.5.2.Sisteme cu lanţuri grefate.....198
2.5.2.5.3.Sisteme activate prin pătrunderea solventului.....199
2.5.2.5.3.1.Sisteme osmotice.....199
2.5.2.5.3.2.Sisteme cu gonflare controlată.....200
2.5.2.5.3.2.1.Analiza cineticii de eliberare.....201
2.5.2.5.3.2.1.1.Ecuaţia semiempirică Peppas.....201
2.5.2.5.3.2.2.Prevederea eliberării de tip anormal.....202
2.5.2.6.Modele fenomenologice pentru interpretarea dizolvării–difuziei din formele farmaceutice. 204
2.5.2.6.1.Modelul lui Wagner.....204
2.5.2.6.2.Distribuţia Weibull sau modelul Rosin-Rammler-Sperling-Weibull.....205
2.5.2.6.3.Modele mixte.....206
2.5.2.6.3.1.Liniarizarea după Higuchi.....206
2.5.2.6.3.2.Liniarizarea după Hixson şi Crowell.....207
2.5.2.6.4. Compararea profilurilor de dizolvare.....207
2.5.2.6.4.1.Procentul de substanţa medicamentoasă cedată la o anumită perioadă de timp de la inceperea testării.....207
2.5.2.6.4.2. Exprimarea rezultatelor prin eficienţa dizolvării.....208
2.5.2.6.4.3.Factorul de similaritate f2.....208
2.5.2.6.4.4.Prevederea performanţelor in vivo a formelor farmaceutice.....210

3.FARMACOCINETICA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE.....215

3.1.CONSIDERAŢII DE BAZĂ.....215
3.2.MODELUL FARMACOCINETIC DESCHIS MONOCOMPARTIMENTAT.....220
3.2.1.FARMACOCINETICA DOZEI UNICE ADMINISTRATA PE CALE INTRAVENOASA.....220
3.2.1.1.Analiza farmacocinetica a concentratiilor medicamentoase sanguine.....220
3.2.1.1.1.Constanta de viteză a eliminării.....223
3.2.1.1.2.Timpul de înjumătăţire biologică.....223
3.2.1.1.3.Volumul aparent de distribuţie.....227
3.2.1.1.4.Farmacocinetica metaboliţilor.....228
3.2.1.2.Analiza farmacocinetica a concentratiilor medicamentoase urinare.....231
3.2.1.2.1.Constanta de viteză a excreţiei în urină (ku).....231
3.2.1.2.2.Clearance–ul (Cl).....233
3.2.1.2.2.1.Clearance–ul renal (Clr).....233
3.2.1.2.2.2.Clearance–ul total sau clearance–ul organismului (Cl total, Clorg).....235
3.2.2.Farmacocinetica Dozei Unice Administrata Pe Cale Extravasculara.....236
3.2.2.1.Contanta de viteză a absorbţiei, ka.....236
3.2.2.2.Aprecierea vitezei de absorbţie cu ajutorul Tmax.....239
3.2.2.3.Determinarea constantei de viteză a absorbţiei prin metoda rezidualelor.....240
3.2.2.4.Determinarea constantei de viteză a absorbţiei din gradul de absorbţie.....242
3.3.MODELUL FARMACOCINETIC DESCHIS BICOMPARTIMENTAT.....247
3.4.FARMACOCINETICA DOZELOR REPETATE.....254
3.4.1. Medicatia cu doze repetate pe cale intravenoasă.....254
3.4.2.Medicatia cu doze repetate prin administrare extravasculara.....257
3.4.3.Calcularea factorului de acumulare.....259
3.4.4.Calcularea dozei de atac.....259
3.4.5.Importanţa dozei şi a intervalului de dozare.....260
3.5.FARMACOCINETICA NELINIARĂ.....263
3.6.FARMACOCINETICA INDEPENDENTA DE MODEL.....270
3.6.1.Parametri non–compartimentali.....271

3.6.1.1.Clearance–ul total....271
3.6.1.2.Timpul de rezidenţă medie....273
3.6.1.3.Volumul de distribuţie....274
3.6.1.4.Metoda momentelor statistice....274
3.6.1.5.Descrierea cineticii metaboliţilor....275
3.6.1.6.Analiza momentelor la dizolvarea in vitro....276
3.7.FARMACOCINETICA ŞI REGIMURILE DE DOZARE ALE MEDICAMENTELOR. POSOLOGIA....279
3.7.1.Calcul posologic simplu, la bolnavi cu funcţia renală normală....280
3.7.1.1.Posologie bazată pe timpul de înjumătăţire al eliminării....280
3.7.1.2. Calculul parametrilor farmacocinetici şi a posologiei în funcţie de concentraţiile medicamentoase plasmatice....281
3.7.1.3.Calculul parametrilor farmacocinetici şi a posologiei plecînd de la concentraţii medicamentoase măsurate în urină....283
3.7.1.4.Calcul posologic pentru realizarea unor concentraţii superioare concentraţiei minime inhibitorii (CMI) (antibiotice, sulfamide)....284
3.7.1.5.Calcul posologic în care se doreşte realizarea CMI (sau CME) dar să nu se depăşească concentraţia maximă terapeutică (CMA)....284
3.7.1.6.Ajustarea posologiei....285
3.7.1.7.Posologia la copii....286
3.7.1.8.Calcul posologic la bătrîni....287
3.7.1.9.Adaptări posologice în insuficienţa renală....288
3.7.1.10.Adaptarea posologică în hemodializă....290
3.8. FARMACOCINETICA ŞI INDIVIDUALIZARA TERAPIEI MEDICAMENTOASE....293
3.8.1.VARIABILITATEA în RASPUNSUL LA MEDICAMENTE. VARIABILITATEA PARAMETRILOR FARMACOCINETICI....293
3.8.1.1.Factori biologici....293
3.8.1.1.1.Genetica....293
3.8.1.1.2.Influenţa vîrstei....294
3.8.1.2.Starea de boală....294
3.8.1.2.1.Insuficienţa renală....294
3.8.1.2.2.Insuficienţa cardică....295
3.8.1.2.3.Insuficienţa hepatică....296
3.8.1.3.Interacţiunile medicamentoase....297

4.BIODISPONIBILITATE, BIOECHIVALENTA....300

4.1.BIODISPONIBILITATEA....300
4.1.1.Consideraţii generale....300
4.1.2.Factori de formulare ai medicamentului care pot influenţa dizolvarea şi absorbţia substanţelor medicamentoase din forme farmaceutice solide de uz oral şi implicit biodisponibilitatea....302
4.1.3.Sistem de clasificare biofarmaceutică pentru produse medicamentoase de uz oral cu cedare imediată....304
4.1.4.Determinarea biodisponibilităţii....308
4.1.4.1.Determinarea farmacocinetică folosind valori ale concentratilor medicamentoase sanguine sau urinare....308
4.1.4.1.1.Determinarea vitezei de absorbţie....308
4.1.4.1.2.Mărimea absorbţiei sau a biodisponibilitatii 308
4.1.4.1.2.1.Determinarea biodisponibilitatii utilizind nivelurile medicamentoas plasmatice....309
4.1.4.1.2.2. Determinarea biodisponibilitatii folosind niveluri medicamentoase în urină....313
4.4.1.2.3. Utilizarea niveluri plasmatice şi urinare ale metaboliţilor pentru determinarea biodisponibilitatii....313
4.2.BIOECHIVALENŢA....314
4.2.1. Produse farmaceutice de uz oral cu cedare imediata utilizate pentru efecte sistemice....314
4.2.1.1.Terminologie....314
4.2.1.2.Scopul prevederilor privind studiile de bioechivalenta....316
4.2.1.2.1.Categorii de produse pentru care se cer studii de bioechivalenţă....316
4.2.1.3.Scutirea de studii de bioechivalenta....317
4.2.1.4.Cazul suprabiodisponibilitatii....322
4.2.1.5.Cazuri speciale pentru care sint necesare modificari ale acestor prevederi....322

4.2.1.5.1.Produse farmaceutice cu cedare modificata.....322
4.2.1.5.2.Substante medicamentoase cu farmacocinetica complicata sau variabila:.....322
4.2.1.6. Importanţa metaboliţilor în determinarea bioechivalenţei.....323
4.2.1.7.Metodologia unui studiu de bioechivalenta.....323
4.2.1.7.1.Planificarea studiului.....323
4.2.1.7.1.1.Etape preliminare.....323
4.2.1.7.1.2.Alegerea subiectilor pentru studiu.....324
4.2.1.7.2.Protocolul studiului.....328
4.2.1.7.2.1.Tipul studiului.....328
4.2.1.7.2.2. Administrarea de alimente şi lichide.....331
4.2.1.7.2.3.Activitatea subiectilor.....331
4.2.1.7.2.4. Intervalul dintre tratamente.....331
4.2.1.7.2.5.Durata prelevarii probelor.....331
4.2.1.7.3. Determinarea efectelor secundare şi a reactiilor nedorite.....332
4.2.1.7.4.Produsul farmaceutic de testat şi cel de referinta.....332
4.2.1.7.4.1.Produse farmaceutice cu cantitati diferite de substanta medicamentoasa pe doza unitara 332
4.2.1.7.4.2.Alegerea produsului de referinta.....333
4.2.1.7.5.Metoda de determinare cantitativa. Validarea metodei.....333
4.2.1.7.6. Analiza probelor biologice (singe, urina).....335
4.2.1.7.7.Analiza farmacocinetică şi statistică.....335
4.2.1.7.8. Norme de bioechivalenta.....336
4.2.1.7.9. Prezentarea datelor.....337
4.2.1.7.9.1.Parametrii farmacocinetici.....337
4.2.1.7.9.2.Analiza statistica.....337
4.2.1.7.9.3.Dizolvarea in vitro.....338
4.2.1.7.10.Raportul final.....339
4.2.2.Produse farmaceutice de uz oral cu cedare modificată utilizate pentru efecte sistemice.....341
4.2.2.1.Terminologie.....341
4.2.2.2.Tipuri de studii necesare.....342
4.2.2.2.1.Produse cu inveliş enterosolubil (cu cedare intirziată).....342
4.2.2.2.2.Tipul de studiu în functie de modul introducerii pe piaţă al medicamentului.....342
4.2.2.2.3.Studii cu doze unice.....342
4.2.2.2.4.Studii cu doze repetate (multiple).....343
4.2.2.3.Norme pentru bioechivalenta.....343
4.2.2.3.1.Studii cu doze unice.....343
4.2.2.3.2. Parametrii bioechivalentei.....344
4.2.2.3.3. Studii cu doze repetate în starea stationara în cazul unei posibile acumulari a substantei medicamentoase (ASCx/ ASCi < 0,8).....344
4.2.2.3.4. Norme pentru bioechivalenta.....345
4.2.2.3.4.1.Studii cu doze unice.....345
4.2.2.3.4.2. Parametrii bioechivalentei.....345
4.2.2.3.4.3. Studii cu doze repetate, în starea stationara pentru produse care prezinta risc de acumulare (ASCx / ASCi < 0,8 pentru produsul cu cedare modificata).....345
4.2.2.4.Planificarea studiului de biodisponibilitate.....346
4.2.2.4.1.Etape preliminare.....346
4.2.2.4.2.Protocolul studiului.....347
4.2.2.5.Determinarea efectelor secundare şi a reactiilor nedorite.....349
4.2.2.6.Produsul farmaceutic testat şi cel de referinta.....350
4.2.2.7.Metoda de determinare cantitativa. Validarea metodei.....350
4.2.2.8. Analiza probelor.....352
4.2.2.9. Analiza farmacocinetica şi statistica a datelor.....352
4.2.2.10. Prezentarea datelor.....352
4.2.2.10.1. Parametrii farmacocinetici.....353
4.2.2.10.1.1.Studii cu doze unice.....353
4.2.2.10.1.2. Studii cu doze repetate.....353
4.2.2.11. Analiza statistica.....354
4.2.3.Produse farmaceutice de uz oral cu cedare imediată, utilizate pentru efecte sistemice, care au o farmacocinetică complicată sau variabilă.....355
4.2.3.1.Introducere.....355

4.2.3.2.Produse farmaceutice de uz oral pentru care studiile farmacodinamice sint o alternativa corespunzatoare fata de studiile de biodisponibilitate şi bioechivalenta.....355
4.2.3.3.Substante medicamentoase foarte toxice.....356
4.2.3.4.Substante medicamentoase cu farmacocinetica neliniara.....357
4.2.3.5.Substante medicamentoase cu timp de injumatatire biologica mai mare de 12 ore.....359
4.2.3.6. Substante medicamentoase pentru care este importanta perioada initiala a absorbtiei sau viteza de absorbtie.....360
4.2.3.7.Substante medicamentoase cu domeniu terapeutic ingust.....361
4.2.3.8.Combinatii de substante medicamentoase în produsul farmaceutic.....362
BIBLIOGRAFIE.....363

1.FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CALEA DE ADMINISTRARE: ASPECTE BIOFARMACEUTICE

1.1. BARIERE BIOLOGICE FAŢĂ DE TRANSPORTUL SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN ORGANISM

Cercetări recente în biologia moleculară şi în farmacologie au dus la realizarea de noi agenţi terapeutici cu mare eficienţă. Compuşii bioactivi naturali dar mai ales de sinteză continuă să reprezinte grupul principal al arsenalului terapeutic actual, dar acesta începe să fie înlocuit deja de substanţe medicamentoase proteice, în special obţinute prin biotehnologii.

Medicamentele folosite astăzi în terapie pot fi utilizate într-un domeniu larg de afecţiuni maligne, genetice, infecţioase, etc, dar medicaţia are de rezolvat problema asigurării eficienţei şi siguranţei clinice recurgind la două modalităţi importante: optimizarea medicaţiei pe principii farmacocinetice şi clinice, precum şi transportul specific la locul acţiunii farmacologice (1,2).

Obiectivul oricărui sistem farmaceutic de administrare a substanţelor medicamentoase, întâlnit astăzi în mod obişnuit sub forma medicamentelor convenţionale, este de a asigura absorbţia substanţei medicamentoase de la locul de administrare în circulaţia sistemică, realizând concentraţii terapeutice, încât o fracţiune a acestora să ajungă în concentraţii terapeutice şi în biofază, în vecinătatea receptorilor biologici specifici, spre a-şi manifesta acţiunea. Medicamentele vectorizate folosesc un transportor, microparticule (lipozomi, nanoparticule, microsfere), sau macromolecule (anticorpi monoclonali, etc) pentru a asigura tranzitul substanţei medicamentoase din circulaţie la locul acţiunii, având specificitate de organ, celulă sau formaţiuni intracelulare (3-5).

Există mai multe căi diferite de administrare pentru care se formulează produsele medicamentoase: orală, intravenoasă, intramusculară, subcutanată, sublinguală, cutanată, rectală, etc. În general se preferă utilizarea reţelei de distribuţie proprii a organismului, sistemul vascular, pentru a dirija o substanţă medicamentoasă la ţesutul sau organul ţintă. Există de asemenea căi de administrare pentru acţiune locală: oculară, nazală, intraarticulară, etc (6,7).

Cele mai multe medicamente cu acţiune sistemică sau locală trebuie să traverseze straturile celulare epiteliale pentru a ajunge la ţesutul ţintă spre a produce acţiunea farmacologică.

Barierele epiteliale prezintă o mare diversitate, determinată de diferenţe în tipul celulelor, a modului în care ele se reunesc spre a forma straturi şi în particularitaţile din imediata lor vecinătate produsă de secreţiile celulare. Barierele epiteliale delimitează organe diferite, având elemente structurale, secretorii şi absorbtive diferite, precum şi o caracteristică esenţială: permeabilitatea selectivă.

1.1.1.Structura membranelor biologice

Membranele conţin proteine, lipide, glucide, ioni şi apa. Glucidele fiind ataşate proteinelor şi lipidelor, membranele pot fi considerate structuri glicoproteice şi glicolipidice (8,9).

Datorită faptului că substanţele lipofile pătrund mai uşor prin membranele celulare, primele studii asupra naturii acestora au arătat ca ele sunt de natura lipidică (Gorter şi Grendel, 1925). Ulterior, prin elucidarea naturii chimice a lipidelor din compoziţia membranelor, au aparut diferite modele de reprezentare. Se stie astăzi că în compoziţia moleculelor lipidice intră fosfolipide, sfingolipide şi steroli. Fosfolipidele au o structură amfifilă şi o plasare orientată în membrane, formând un strat dublu, cu grupările hidrofile spre suprafaţa externă şi cu lanţurile acizilor graşi, hidrofobe, în interior. Suprafaţa externă a celulelor posedă de asemenea şi un strat difuz de glicolipide. O fracţiune din membrane este alcătuită din proteine.

Unul dintre modelele propuse au fost cele ale lui Danielli, Davson şi Robertson (modele trilamelare). Assize se admit cvasiunanim modelul fluid, în mozaic lipido–proteic, propus de Singer şi Nicholson (1972) (8-10)((fig.1.1).

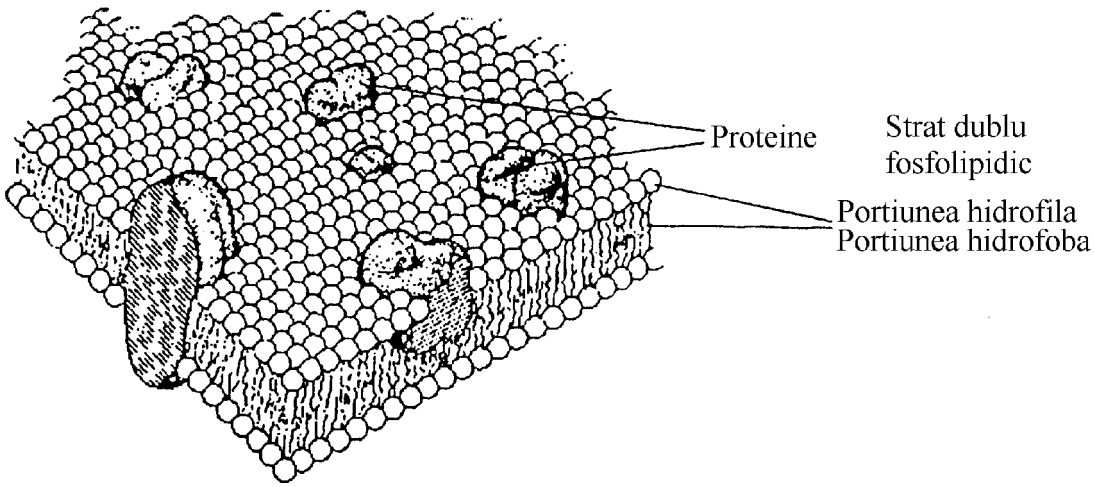


Fig.1.1 Modelul de membrană în mozaic fluid propus de Singer şi Nicholson

Conform acestui model, suprafaţa membranelor este compusă din fosfolipide strâns împachetate într–o structură de cristal lichid, orientate cu grupările lipofile spre interior şi cu cele hidrofile spre exterior, alcătuind o matriţă lipidică în dublu strat, în care se găsesc dispersate proteine, extrinseci, care se pot deplasa pe ambele feţe, precum şi intrinseci, cu posibilitatea unei difuzii laterale lente. Proteinele în configuraţii specifice acţionează ca elemente structurale cu rol determinat pentru funcţia celulei. Unele fac contactul cu mediul apos de pe ambele feţe ale membranei şi au rol în transportul specializat. Deşi există o organizare structurală, stratul dublu lipidic posedă şi o anumită fluiditate. Această fluiditate permite, spre exemplu, fenomenul de pinocitoză. În structura membranei există şi enzime, precum şi receptori pentru diferiţi stimuli.

1.1.1.1.Epiteliul

Suprafeţele externe ale organismului şi suprafaţele interne ale organelor cavitare sunt acoperite de epiteliu (11). Celulele din care sunt constituite epiteliile pot fi diferite, dând naştere unui ţesut epitelial pavimentos, cubic, prismatic, cilindric, etc, având o aşezare unistratificată sau multistratificată. Sub orice epiteliu se găseşte ţesut conjunctiv, bogat în vase. Separarea dintre ele are loc printr–o membrană bazală.

Epiteliul nu este un strat continuu ci posedă diferite tipuri de joncţiuni: joncţiuni strânse, joncţiuni largi, desmozomi (fig.1.2).

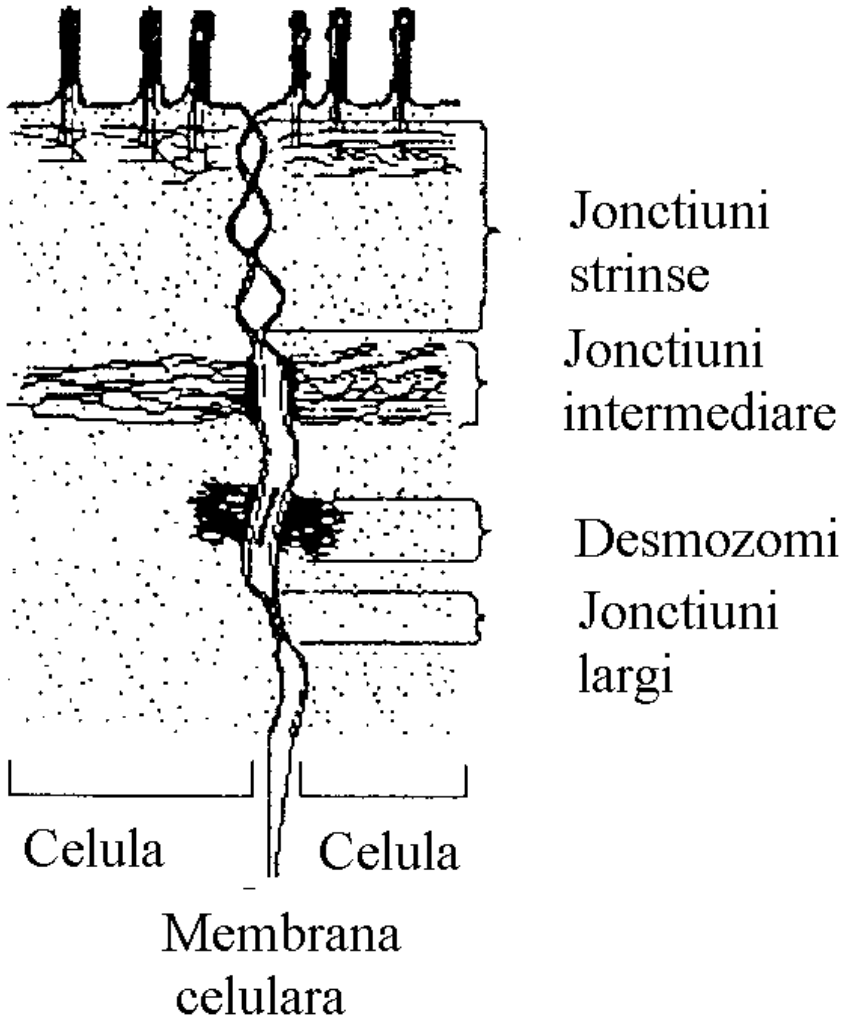


Fig.1.2 Diferite tipuri de joncţiuni celulare

Joncţiunile strânse se formează între proteine specifice ale două membrane învecinate care fac un contact direct prin spaţiul intercelular. Se prezintă ca nişte şuviţe intermembranare, care asigură unirea dintre celule sub forma unor centuri. La nivelul

joncţiunilor strânse nu mai ramâne vreun spaţiu intercelular, distanţa dintre celule la acest nivel fiind de cca 2 Angstromi. Existenţa joncţiunilor strânse este de o importanţă deosebită pentru menţinerea unei funcţii selective barieră. Astfel, la nivelul epiteliului intestinului subţire, se asigură menţinerea conţinutului intestinal în lumen, dar celulele pot să pompeze anumiţi compuşi nutritivi în lichidul extracelular de unde sunt absorbiţi în sînge. Joncţiunile strânse acţionează ca bariere pentru difuzie în stratul dublu lipidic, impiedicând transportul proteinelor la nivelul membranei apicale şi unesc celulele învecinate printr–un strat continuu de celule printre care nu pot trece nici moleculele mici.

Joncţiunile largi sunt mai răspândite între celule, fiind caracterizate de regiuni în care membranele celulare sunt separate prin spaţii largi de 2–3 nm. În aceste spaţii există însă filamente citoplasmatice care permit transferul între celule. La acest nivel pot trece molecule până la 1200 daltoni, dar cele cu mărime mai mare sunt oprite. Aceşti pori permit deci trecerea unor micromolecule (ioni anorganici, glucide, aminoacizi, etc) dar impiedică trecerea macromoleculelor.

Desmozomii sunt prezenti în ţesuturi şi asigură unor grupe de celule să funcţioneze ca unităţi structurale. Prezenţa lor este mai însemnată în ţesuturi care sunt supuse unui stres mecanic (ţesut muscular cardiac, epiteliu cutanat, etc).

1.1.1.2.Mucusul

Majoritatea epiteliilor prin care are loc aborbţia sunt acoperite cu mucus. Acesta este alcătuit dintr–o polizaharidă cu moleculă mare numită mucină alcătuită din subunităţi de 500.000 daltoni sau mai mari. Este alcătuită dintr–un lanţ proteic constituit din cca 800 aminoacizi bogaţi în serină, prolină şi treonină. Lanţurile laterale de oligozaharide sunt legate prin resturi hidroxilice. Oligozaharidele conţin cca 18 resturi între care N–acetilgalactozamina, galactoza, fucoza şi acidul N–acetilneuraminic. Conţine cca 95% apă.

Mucusul are rol protector şi lubrifiant. Are o grosime de pînă la 600 μm. Prin proprietăţile sale viscoelastice acţionează ca o barieră mecanică dar poate de asemenea să se deplaseze. Particulele cu dimensiuni mai mici decît grosimea să pot fi reţinute şi deplasate odată cu deplasarea acestuia. Moleculele mici difuzează uşor prin mucus, în timp ce moleculele mai mari ramîn o perioadă mai lungă în contact cu mucoasa. În acest fel unele particule sau sisteme microparticulate bioadezive pot să adere de epiteliu perioade mai lungi de timp, pînă ce are loc detaşarea mucusului datorată turnoverului său relativ rapid.

1.1.2.Transferul moleculelor în organism. Absorbţia transcelulară şi intrercelulară.

Transferul substanţelor în organism, inclusiv a substanţelor medicamentoase, este posibil prin membranele biologice. În organism există ţesuturi cu epitelii specializate ca interfeţe între organism şi mediu cu rol în schimbul de substanţe. Astfel de ţesuturi sunt mucoasa intestinală, alveolele pulmonare, tubii renali, pielea.

Moleculele pot traversa din lumen în circulaţia sanguină pe două căi: transcelular şi intercelular.

În pasajul transcelular moleculele sunt transportate în şi prin celulele epiteliale şi apoi sunt transferate în circulaţia sanguină. Acest transport se poate efectua prin mecanisme diferite: transport pasiv, transport activ sau prin invaginarea membranei.

Pasajul intercelular are loc prin trecerea moleculelor direct în circulaţia generală prin joncţiunile dintre celulele epiteliale.

1.1.2.1.Calea transcelulară

1.1.2.1.1.Difuzia pasivă

Calea transcelulară prin epiteliul de absorbţie implică trecerea prin marginea în perie (intestin), spaţiul intracelular şi membrana basolaterală. Moleculele mici ca apa şi unele substanţe nepolare cu molecula mică, pot trece în celulele epiteliale prin transport pasiv. Aceasta implică difuzia dependentă de gradientul de concentraţie. Viteza transportului pasiv depinde de solubilitatea moleculei în stratul dublu lipidic şi este mai mare pentru moleculele care au un coeficient de repartiţie lipide–apă mai mare.

Difuzia simplă este descrisă de legea I a lui Fick:

$dm/dt = –DS(dc/dx)$

$J=(PS/L)\Delta\alpha$

unde m este masa, D este coeficientul de difuzie, S este suprafaţa prin care are loc transferul, c este concentraţia, J este fluxul ionic sau molecular, P este permeabilitatea prin membrană, L este grosimea membranei, iar $\Delta\alpha$ este diferenţa de activitate chimică între cele două compartimente separate prin membrană. Rezultă că în difuzia simplă sensul transferului este de la compartimentul mai concentrat spre cel mai puţin concentrat în substanţa care difuzează.

Calea transcelulară de transfer a substanţelor medicamentoase şi–a găsit o încercare de tratare în aşa numita **teorie a pH–partiţiei.** Ipoteza pH–partiţiei consideră ca moleculele substanţelor medicamentoase acizi sau baze slabe, cele mai numeroase cazuri printre medicamente, sunt uşor ionizabile. În funcţie de valoarea pKa a acidului sau bazei slabe şi a pH–ului mediului înconjurător, ionizarea are loc într–o măsură mai mare sau mai mică. Formele neionizate fiind mai puţin polare, se absorb mai uşor prin membranele biologice, care sunt preponderent lipofile. În plus, într–o serie omoloagă, formele neionizate ale compuşilor bioactivi au o lipofilie diferenţiată de structura lor moleculară, dependentă de valoarea coeficientului de repartiţie lipide/apă . Cu cît acesta este mai mare, cu atît solubilitatea în lipide este mai mare, ceea ce oferă premiza pentru o absorbţie mai mare.

Această ipoteză a pH– partiţiei are însă multe limite. Astfel un acid slab cum este acidul acetilsalicilic, care are pKa cca 3–4, deci în stomac la pH–ul acid de 1–2 este în cea mai mare măsură în forma neionizată, ar avea cea mai bună absorbţie la acest nivel. În sînge (pH=7,4) substanţa medicamentoasă ionizează şi nu va putea să treacă înapoi prin membrană. Deşi conform teoriei, absorbţia din stomac ar trebui să fie foarte bună, în realitate s–a constatat că este doar parţială. Acest fapt se datorează perioadei relativ scurte de şedere în stomac, iar pe de altă parte faptului că la nivelul intestinului suprafaţa de absorbţie este foarte mare, iar din procentul formei neionizate care există tot timpul în echilibru cu forma ionizată, are loc absorbţia cantitativă la nivelul intestinal.

Gradul de ionizare al moleculelor va oferi proporţia formelor neionizate care difuzează pasiv. Gradul de ionizare depinde de doi factori, regăsiţi în ecuaţia Henderson–Hasselbalch: constanta de disociere a substanţei sau pKa (pH pentru care formele ionizate şi neionizate sunt la egalitate), şi pH–ul mediului în care se găsesc moleculele, care poate fi diferit de o parte şi cealaltă a membranei.

Pentru acizi slabi,

$$pH = pKa + \log \frac{\text{concentraţia formei ionizate}}{\text{concentraţia formei neionizate}}$$

iar pentru baze slabe,

$$pH = pKa + \log \frac{\text{concentraţia formei neionizate}}{\text{concentraţia formei ionizate}}$$

Cunoaşterea acestei teorii poate ajuta la luarea unor măsuri prin care să se favorizeze un proces de transfer. Spre exemplu absorbţia unui alcaloid folosit ca sare solubilă într–un colir, poate fi uşurată dacă soluţia oftalmică se prepară la un pH apropiat de neutralitate, în caz că stabilitatea să fizico–chimică permite, spre a avea o fracţie importantă de molecule în forma neionizată, care vor traversa mai usor corneea al cărei epiteliu şi endoteliu sunt de natură lipofilă. Sau, se poate grăbi eliminarea unui barbituric supradozat în organism, grăbind eliminarea sa renală, prin alcalinizarea urinii: forma ionizată hidrofilă nu va mai fi reabsorbită la nivelul tubilor distali în care are loc fenomenul de reabsorbţie tubulară.

1.1.2.1.2.Difuzia facilitată

Există situaţii cînd fluxul nu mai este proporţional cu diferenţa de activitate chimică. Fluxul creşte mai lent la început, apoi mai rapid decît în cazul difuziei simple, pentru ca la diferenţe mari de activitate să prezinte saturaţie (fig.1.3)

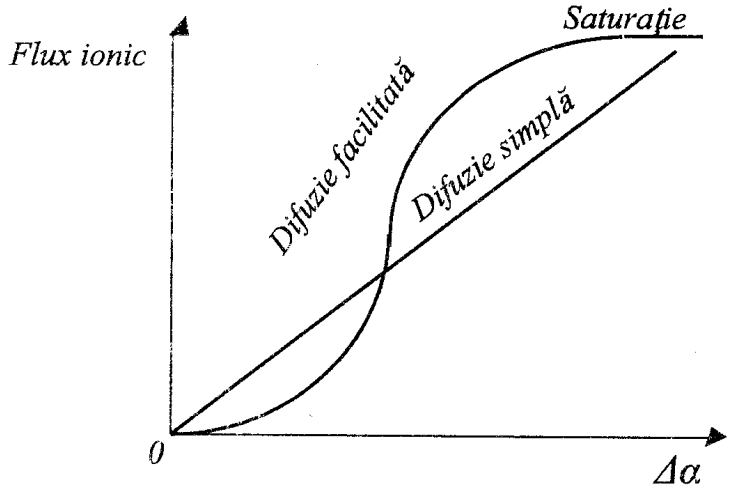


Fig.1.3 Difuzia simplă şi facilitată

Ionii nu pot traversa membrana lipofilă dar pot fi transportaţi prin canalele de transport hidrofil, facilitat de prezenţa proteinelor în stratul dublu lipidic. Transferul se face conform gradientului de concentraţie, dar prezenţa unui transportor determina fenomenul de saturaţie şi competiţie pentru acesta. Nu necesită energie.

1.1.2.1.3.Transportul activ

Se realizează împotriva gradientului de concentraţie. Spre deosebire de transportul pasiv în cazul transportului activ este nevoie de o pompă, care s–a considerat iniţial a fi un cărăuş, un transportor (o enzimă) care face naveta de pe o faţă spre alta a membranei şi necesită energie din partea organismului. Energia poate fi furnizată prin hidroliza ATP (adenozin trifosfatul), sub acţiunea unei enzime, ATP–aza. Termenul de pompă este mai corespunzător, deoarece deplasarea cărăuşului prin stratul lipidic este puţin probabilă. Transportul activ este caracterizat prin dependenţă de energie, este saturabil, prezintă specificitate, este supus competiţiei pentru transportor, viteza nu depinde de concentraţie. Se regăsşte în procese în care intervin enzime: metabolizare, absorbţie, excreţie

1.1.2.1.4.Pinocitoza. Fagocitoza

Prin mecanismele descrise are loc absorbţia unor molecule mici. Moleculele mari pot fi absorbite cu o eficienţă redusă prin fenomenul de endocitoză. Acesta poate fi împărţit în pinocitoză şi fagocitoză. Pinocitoza reprezintă procesul în care o picatură de lichid este înconjurată printr–o invaginare a membranei care în final se internalizează ca o veziculă intracelulară. Conţinutul acesteia poate fi evacuat în citosol. În fagocitoză are loc transferul transmembranar şi eventual transcelular al unor macromolecule (toxina botulinica avînd 900.000 daltoni) sau particule solide. Absorbţia orala a unor vaccinuri sau polipeptide implică endocitoza.

1.1.2.1.5.Transcitoza

Transcitoza reprezintă un proces de interes major pentru transportul la anumite regiuni ţintă. El este important deoarece lumenul vaselor este înconjurat de celule endoteliale care fac o demarcare între compartimentul vascular şi extravascular. În timp ce moleculele mici beneficiază de transfer transmembranar la nivelul patului capilar sistemic (cca 60 m^2), moleculele mari sau particulele pot scăpa din sistemul vascular doar prin endoteliul fenestrat (ficat, maduvă osoasă, plăcile Peyer din intestin). Posibilitatea unui transport prin celulele endoteliale prin fenomenul transcitozei ar implica endocitoza mediată de receptori, şi transcitoza transendotelială care ar fi de interes pentru proteine medicamentoase (fig.1.4).

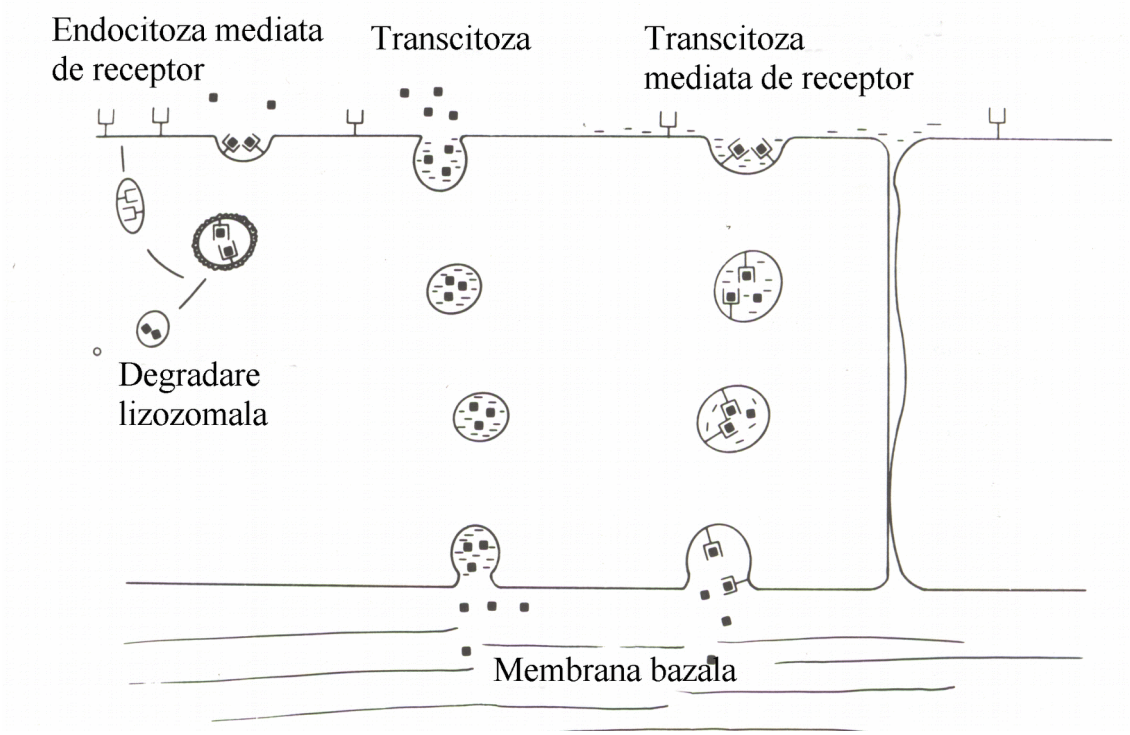


Fig.1.4 Transcitoza în celulele endoteliale

1.1.2.2.Calea intercelulară

Între celule există legături strânse care nu sunt însă sudate, ci permit trecerea apei, electroliţilor şi a unor molecule mici, cu sau fară sarcină electrică. Marimea "porilor" la nivelul tractului gastrointestinal permite, epre exemplu, trecerea unor polietilenglicoli cu diferite mase moleculare, oligozaharide şi chiar peptide mici.

La nivelul vaselor capilare există spaţii mici, care permit moleculelor cu dimensiuni inferioare la cca 30 nm să părăsească compartimentul vascular şi să treacă în circulaţia limfatică, de unde se pot orienta apoi în circulaţia generală.

În concluzie, absorbţia substanţelor medicamentoase este dpendentă de factori comuni: mucusul hidrofil, membranele hidrofobe, procesele de transport şi joncţiunile celulare.

Aceste bariere fiziologice faţă de absorbţia substanţelor medicamentoase pot avea o prevalenţă diferită la nivelul diferitelor formaţiuni anatomice (organe) care constituie locuri de absorbţie.

BIBLIOGRAFIE

1.Leucuţa S.E.: Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Editura Medicală, Bucureşti,1989
2.Leucuţa S.E.: Medicamente vectorizate, Editura Medicală, Bucureşti,1996
3.Leucuţa S.E.:Introducere în biofarmacie, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1975
4.Leucuţa S.E.: Sisteme farmaceutice de cedare cu viteză controlată şi de transport la ţinta, Editura Medicală, Bucureşti,1987
5.Leucuţa S.E.: Formularea medicamentelor şi a noilor sisteme farmaceutice, Universitatea L.Pasteur, Strasbourg,1993
6.Leucuţa S.E.:Tehnologia formelor farmaceutice, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1995
7.Leucuţa S.E.:Thnologie farmaceutica industriala, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001
8.Benga G.: Biologia moleculara a membranelor cu aplicatii medicale, Editura Dacia, Cluj-Napoca,1979
9.Iacobaş A., Iacobaş S.: Electrofiziologia membranei celulare, Tilia Press International, Constanţa, 1998
10.Wilson C.G.,Washington N.: Physiological Pharmaceutics. Biological barriers to drug absorption., Ellis Horwood Ltd., New York, 1990
11. Ranga V.,Teodorescu Exarcu I.:Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucureşti,1970

1.2. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR PE CALE BUCALĂ

Administrarea bucală se referă la plasarea medicamentului între mucoasa bucală şi gingie, sau la administrarea sublinguală, ambele modalităţi urmarind o absorbţie sistemică a substanţei medicamentoase. Calea bucală se mai foloseşte şi pentru acţiune locală: comprimate pentru supt, gargarisme, colutorii, ape de gură.

La nivelul cavităţii bucale există condiţii favorabile pentru absorbţia substanţelor medicamentoase în circulaţia generală: epiteliu pluricelular subţire, pH slab acid, vascularizaţie bogată. Sîngele eferent care se reîntoarce de la gură, prin venele maxilare şi sublinguale, se varsă în vena jugulară externă, evitînd astfel ca substanţa medicamentoasă absorbită să ajungă direct în ficat, aşa cum se întîmplă dupa absorbţia gastrointestinlă, şi în consecinţă evitînd efectul primului pasaj hepatic pe care unele substanţe medicamentoase îl pot suferi în procesul de biotransformare la nivelul ficatului. În acest fel administrarea bucală pentru acţiune sistemică este o cale de alternativă a căii orale în intenţia îmbunataţirii absorbţiei prin epiteliul oral. Această modalitate de administrare este convenabilă pentru unii hormoni care ar fi degradaţi în tractul digestiv. De asemenea, administrarea sublinguală a nitroglicerinei este practicată frecvent pentru prevenirea crizelor de angină pectorală.

1.2.1.Anatomia şi fiziologia cavităţii orale

La nivelul cavitaţii bucale se disting două regiuni: vestibulul bucal şi cavitatea bucală propriu zisă (1,2)
(fig.1.5)

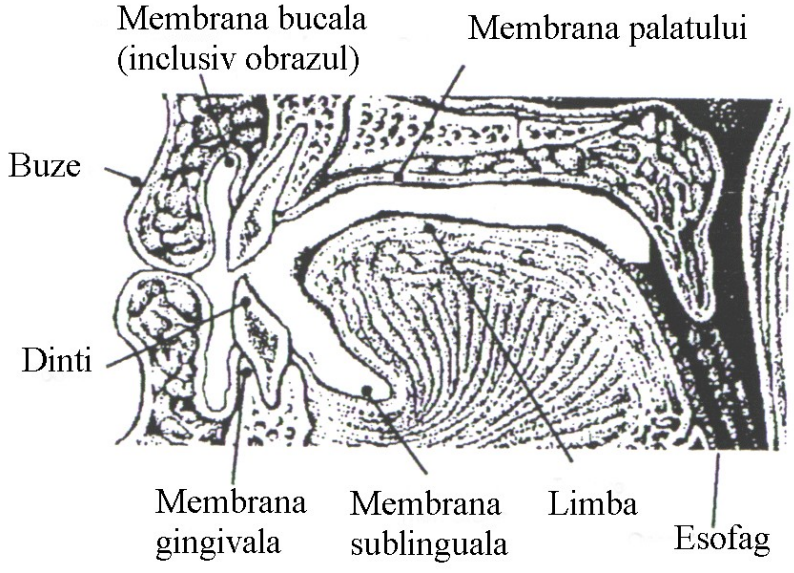


Fig.1.5 Cavitatea bucală

Buzele şi obrajii formează peretele antero–lateral al vestibulului bucal, peretele postero–medial fiind format de arcadele dentare şi gingie. Peretele superior al cavităţi bucale este format de palatul dur şi palatul moale sau vălul palatin. Mucoasa vălului palatin este aderentă de muşchi şi se continuă cu mucosa regiunilor învecinate. Pe

planşeul cavităţii bucale se află limba şi glanda sublinguală. În spatele cavităţii bucale se află amigdalele, mari colecţii de ţesut limfoid, cu rol în combaterea infecţiilor.

Mucoasa bucală este umedă, relativ netedă, roz. Ea se împarte în: epiteliul oral; membrana bazală, care leagă epiteliul de ţesutul conjunctiv; lamina propria care acoperă ţesutul conjunctiv; şi zona muco–periostului care conţine ţesut conectiv glandular, vase de sînge şi nervi. Aceste ţesuturi formează un strat pe muşchi şi oase (fig.1.6)

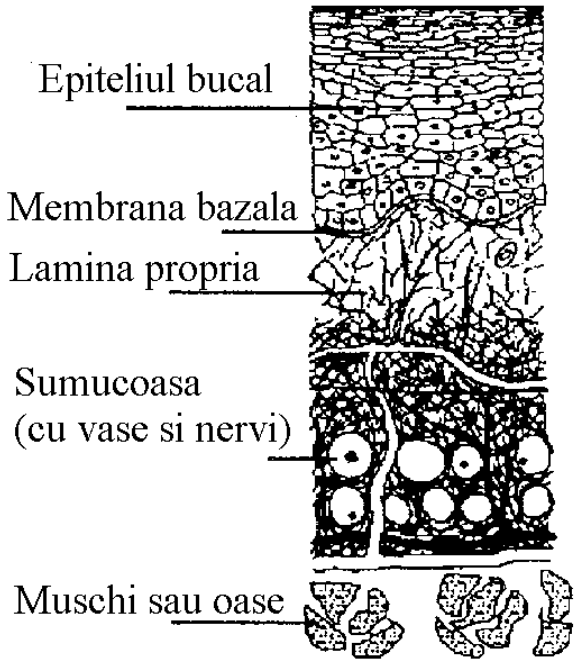


Fig.1.6 Mucoasa cavităţii bucale

Ţesutul epitelial al mucoasei orale este compus din celule scuamoase stratificate. În cazul palatului şi limbii sunt celule epiteliale cheratinizate, în timp ce la nivelul obrajilor sunt mai elastice şi necheratinizate (fig.1.7)

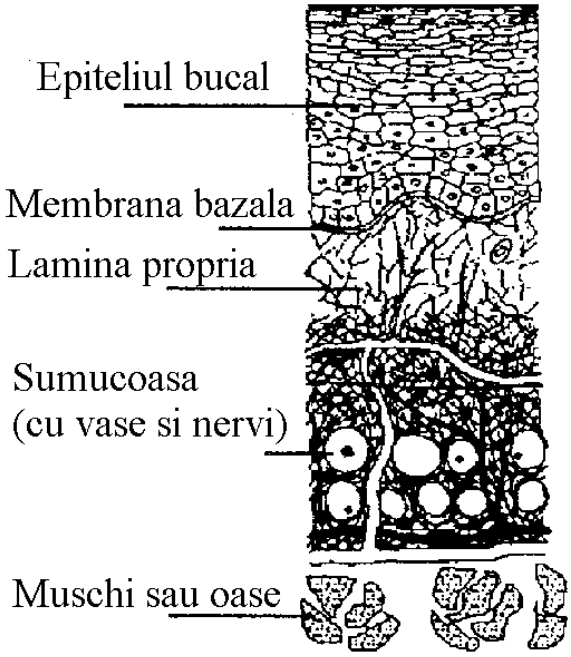


Fig.1.7 Secţiune prin mucoasa bucală

Mucoasa bucală are o mare concentrare de vase. Sistemul venos se varsă în jugulara internă. Capilarele limfatice sunt prezente în lamina propria.

Secreţia salivară este asigurată de glandele salivare mari: glanda parotidă, submandibulară (submaxilară) şi sublinguală (fig.1.8)

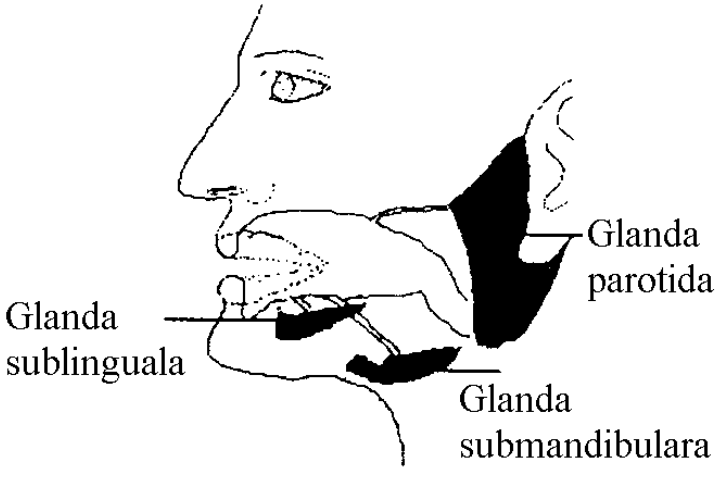


Fig.1.8 Glandele salivare

Glandele salivare mici sunt situate în sau sub mucoasa orală. Glanda parotidă şi submaxilară produc o salivă apoasă, în timp ce glandele sublinguale produc mai ales o salivă viscoasă. Cantitatea de salivă produsă într–o zi este de cca 1 litru. Debitul este de 0,5 ml/min dar în caz de stimulare ajunge la 7 ml/min. Saliva este hipotonă (110–220 mosm/litru) şi are pH între 6,2–7,4, dar în jurul dinţilor poate să scadă la pH=3–4 din cauza acţiunii bacteriilor asupra glucidelor. În compoziţia salivei, pe lîngă apă intră o glicoproteină numită mucină, ioni, enzime: amilază, ptialină (care încep hidroliza poliglucidelor) şi lipază (care hidrolizează trigliceridele). Saliva conţine lizozim, o enzimă bactericidă. Prezenţa sa precum şi a fluxului salivar scade concentraţia bacteriilor prezente în gură care pot distruge ţesutul şi formeze carii.

1.2.2.Absorbţia substanţelor medicamentoase prin mucoasa bucală

Cavitatea bucală este bogată în vase sanguine şi limfatice care favorizează absorbţia rapidă şi realizarea unor concentraţii medicamentoase plasmatice mari. În multe cazuri absorbţia este la fel de mare ca şi după administrarea intravenoasă, ceea ce face interesantă această cale de administrare, pentru care nu este nevoie de prepararea aseptică. Substanţele medicamentoase care se absorb prin mucoasa bucală pătrund direct în circulaţia sistemică, evitînd efectul primului pasaj hepatic, care ar ducle altfel, după administrare orală, la metabolizare însemnată. De asemenea se evită degradarea în sucurile digestive. Trebuie ţinut seama însă de faptul ca medicamentul care se înghite după administrare bucală, suferă cele două fenomene amintite mai sus, care îi micşorează biodisponibilitatea.

Mucoasa bucală prezintă permeabilităţi diferite. Astfel, absorbţia prin mucoasa sublinguală este mai eficientă decît cea prin mucoasa bucală. Epiteliul sublingual este mai subţire şi la nivelul său saliva este abundentă, ceea ce favorizează absorbţia. Permeabilitatea faţă de electroliţi este mică. Moleculele penetrează mai uşor decît ionii, moleculele mici se absorb mai uşor decît cele mai mari, iar substanţele volatile şi gazele se absorb cel mai uşor. La nivelul sulcului gingival (între marginea gingiei şi dentina dinţilor) există un epiteliu necheratinizat, iar absorbţia poate fi mare pentru unele substanţe medicamentoase (albumina, endotoxine, timidină, histidină, peroxidaza, microparticule cu diametrul pîna la 3 micrometri). O gingie inflamată poate fi de asemenea mai permeabilă pentru trecerea unor molecule mai mari.

Cavitatea bucală se manifestă ca o barieră lipofilă faţă de pătrunderea substanţelor medicamentoase. De aceea cele mai multe substanţe medicamentoase care se absorb uşor la acest nivel sunt substanţe cu un coeficient de distribuţie lipide/ apă mare, fenomenul principat de transport fiind difuzia pasivă (exemplu, nitroglicerina). Absorbţia prin alte mecanisme este nesemnificativă la acest nivel (absorbţia activă, pinocitoza, etc).

Absorbţia bucală este dezavantajată de unii factori. Fiind doar o absorbţie pasivă, substanţele medicamentoase polare nu pot fi absorbite uşor. Este cazul celor puternic ionizate la pH–ul gurii (pH=6,2–7,4). Absorbţia intercelulară este redusă. O secreţie salivară puternică poate spăla rapid conţinutul medicamentos. Gustul neplăcut al unor medicamente împiedică folosirea acestei căi de administrare pentru ele. Absorbţia substanţelor medicamentoase nepolare este rapidă, ceea ce face să nu se poată realiza concentraţii plasmatice pelungite în timp. Viteza de dizolvare a substanţelor

medicamentoase depinde de poziţia medicamentului în cavitatea bucală, fiind mai mare în vecinatatea glandelor salivare, dar variabilă în funcţie de fluxul salivar.

Absorbţia bucală poate fi măsurată (3). Metoda clasică constă în administrarea unei soluţii medicamentoase în gura subiectului, iar după menţinerea soluţiei o anumită perioadă de timp, se goleşte şi se recoltează, gura se clăteşte, iar cantitatea de substanţă medicamentoasă neabsorbită se determină cantitativ. Există unele neajunsuri, determinate de faptul că profilul concentraţiilor absorbite în funcţie de timp se realizează din experimente separate, de posibilitatea înghiţirii, sau de schimbări în fluxul salivar.

Absorbţia prin mucoasă poate avea loc pe cale transcelulară sau paracelulară. Mecanismul transportului transcelulare cuprinde:
–difuzia pasivă prin membranele celulare lipidice
–transport prin convecţie prin porii apoşi ai membranelor celulare
–transport activ sau facilitat prin sisteme mediate de transportori
–transport prin perechi de ioni după formarea de compecsi neutri ai substanţei medicamentoase şi, de exemplu, ai sărurilor biliare
–pinocitoză sau fagocitoză

Dintre proprietăţile fizico–chimice care determină absorbţia prin mucoasa bucală, cele mai importante sunt gradul de ionizare (pKa) şi lipofilia (coeficientul de repartiţie).

Astfel s–a constatat că absobţia bucală a amfetaminei la om creşte cu creşterea pH în soluţia donoare (ca urmare a formării de molecule neionizate liposolubile a acestei substanţe bazice). Absorbţia moleculelor nepolare propranolol şi atenolol (pKa=9) a fost crescută la valori mai mari de pH.

S–a constatat de asemenea că absorbţia bucală a unei serii omoloage de acetanilide sau a unor acizi N–alcanoici, care au diferite valori ale coeficienţilor de repartiţie–octanol/tampon, creşte cu creşterea valorii coeficientului de repartiţie, adică odată cu creşterea lipofiliei moleculelor neionizate(14).

Deşi absorbţia moleculelor polare nu s–ar explica, prin mucoasa bucală, s–a constatat totuşi absorbţia unor peptide: protirelina, aprotinina, ceea ce s–ar putea explica printr–un transport intercelular hidrofil.

O creştere a absorbţiei peptidelor s–a cercetat sub influenţa unor promotori de absorbţie. Aceştia pot produce o modificare a proprietăţilor substanţei medicamentoase (formare de complecşi), sau pot reduce funcţia barieră a mucoasei (influenţînd desmozomii, sau prin fluidizarea lipidelor intercelulare). Dintre promotorii (acceleratorii) de absorbţie s–au cercetat: tensioactivi (laurilsulfat de sodiu, polioxietilen–9–lauril eterul, polioxietilen–20–cetil eterul, săruri biliare ca spre exemplu deoxicolatul de sodiu, glicocolatul de sodiu, taurocolatul de sodiu, taurodihidrofusidatul de sodiu); acizi graşi (acidul oleic, monooleina, acidul capric); agenţi chelatanţi (EDTA, salicilaţi); urei ciclice nesaturate; ciclodextrine, etc.

Alte posibilităţi de creştere a absorbţiei o reprezintă folosirea de precursori medicamentoşi cu propietăţi lipofile crescute sau prin folosirea de inhibitori ai enzimelor capabile de degradarea substanţei medicamentoase înaintea absorbţiei.

1.2.3.Medicamente administrate bucal

S–au cercetat diferite substanţe medicamentoase care au dovedit o absorbţie bună la nivelul cavităţii bucale(2,4–7).

Nitraţii organici (nitroglicerina, dinitratul de isosorbid) se absorb rapid. Nitroglicerina administrată în soluţie alcoolică în doze de pînă la 5 mg se absoarbe în 30–60 secunde, mai rapid decît are loc absorbţia din plasturi (sisteme terapeutice transdermice). În cazul administrării nitraţilor se cunoaşte instalarea efectului de toleranţă. Terapia prelungită cu nitroglicerină administrată bucal sau transdermic poate conduce la un astfel de efect. Administrarea bucală a nitroglicerinei produce un efect profilactic al crizelor de angină pectorală mai prelungit decît după administrare sublinguală, datorită unei durate mai mari de acţiune. Pentru tratamentul crizelor ambele căi de administrare sunt comparabile ca efect, dar în general se preferă calea sublinguală. În acest caz este important ca medicamentul, de obicei un comprimat, trebuie să se dezagrege într–un timp foarte scurt (sub 3–5 minute).

Steroizii se pot absorbi bine pe cale bucală. Deoxicorticosterona se absoarbe dar sunt necesare doze triple faţă de calea i.m. Testosterona şi metiltestosterona se absorb mai bine decît după administrare peroralã. În cazul metiltestosteronei există un efect al primului pasaj hepatic însemnat, încît medicamentul administrat per os are o biodisponibilitate redusă. Administrarea bucală este eficientă, dar este important ca dezagregarea comprimatului să fie lentă, pentru a elibera treptat hormonul, cerinţă motivată de solubilitatea redusă în apă a acestuia. Dacă dezagregarea este rapidă, absorbţia bucală este insuficientă, iar prin înghiţire nu se va putea evita efectul primului pasaj hepatic şi micşorarea biodisponibilităţii. De aceea dezagregarea comprimatelor cu metiltestosteronă ar trebui să se prelungească pînă la 30–45 minute comprimatul fiind plasat intre gingie şi mucoasa bucală. O alternativă a acestui mod de administrare l–ar putea constitui administrarea orală cu doze superioare celei care determina saturarea enzimelor de metabolizare (cca 10 mg) la care să se adauge doza terapeutică dorită (cel putin alte 10 mg hormon), deci în total 20 mg metiltestosterona (8–9).

Biodisponibilitatea morfinei şi petidinei poate fi la fel de mare după administrare bucală ca şi după administrare i.m. Această proprietate ar putea fi utilizată pentru reducerea durerilor după intervenţii chirurgicale, ştiind că după administrare per os biodiponibilitatea este redusă ca urmare a efectului primului pasaj hepatic.

Antagoniştii calcici (nifedipină, verapamil) pot produce efecte similare după administrare bucală sau sublinguală, ca şi după administrare orală. Desi în practica clinică se administrează uneori comprimate cu nifedipină pe cale sublinguală, cu credinţa unui efect mai rapid şi mai mare, cercetări de biodisponibilitate au arătat că mărimea absorbţiei obţinută după administrare sublinguală este egală cu cea după administrarea peroralã, ea fiind determinată în principal de substanţa medicamentoasă care se înghite şi se absoarbe, căci dizolvarea nifedipinei şi absorbţia bucală este mică (10).

Produsele medicamentoase utilizate în cavitatea bucală pot avea diferite formulări cu scopul creşterii absorbţiei pe această cale de administrare.

Comprimate sublinguale. Sunt formulate pentru dezagregare foarte rapidă în cazul în care substanţa medicamentoasă este nitroglicerina, dar se formulează pentru dezagregare lentă în cazul metiltestosteronei.

Un tip mai nou de comprimate cu dizolvare foarte rapidă conţinînd analgezice, benzodiazepine, etc, s–au realizat prin liofilizarea unor soluţii apoase ale substanţei medicamentoase şi a unor excipienţi solubili. În acest caz însă, după atingerea mucoasei bucale şi dizolvarea practic imediată, are loc şi înghiţirea produsului, fapt care nu evită efectul primului pasaj hepatic. De aceea acest tip de produs nu este în mod obligatoriu un produs de administrare bucală.

Produse farmaceutice bioadezive bucale. Aceste preparate, de obicei comprimate, conţin pe lîngă substanţa medicamentoasă şi excipienţi care după îmbibare manifestă o adeziune crescută faţă de mucoasă, prelungind staţionarea la locul de aplicare în scopul exercitării unui efect de mai lungă durată. Astfel de excipienţi sunt acidul poliacrilic (Carbopol), tragacanta, hidroxipropilmetilceluloza, etc. O astfel de medicaţie este posibilă cu nitroglicerină, produsul fiind plasat între buză şi gingie, sau între gingie şi mucoasa obrazului. Cedarea substanţei medicamentoase poate prezenta variaţii între subiecţi, ea fiind mai mare în cazul în care aceştia vorbesc mai mult, fapt care creşte eroziunea comprimatului.

O altă formulare a unui comprimat bioadeziv a fost cea comercializată în Japonia, conţinînd fie un corticosteroid, dexametazona, pentru aplicare pe afte, fie cu prostaglandina PGF2α pentru îndepartarea ortodontică a dinţilor sau cu lidocaină, ca anestezic local. În aceste cazuri comprimatul este constituit din două straturi: unul cu polimer bioadeziv împreună cu substanţa medicamentoasă, iar cel de al doilea alcătuit dintr–un excipient inert, lactoza, spre a uşura aplicarea la locul de acţiune. După o presare cu degetul a comprimatului pe locul dorit, are loc imbibarea polimerului bioadeziv care menţine apoi produsul medicamentos ataşat de mucoasă, o perioadă mai lungă (fig.1.9)(5).

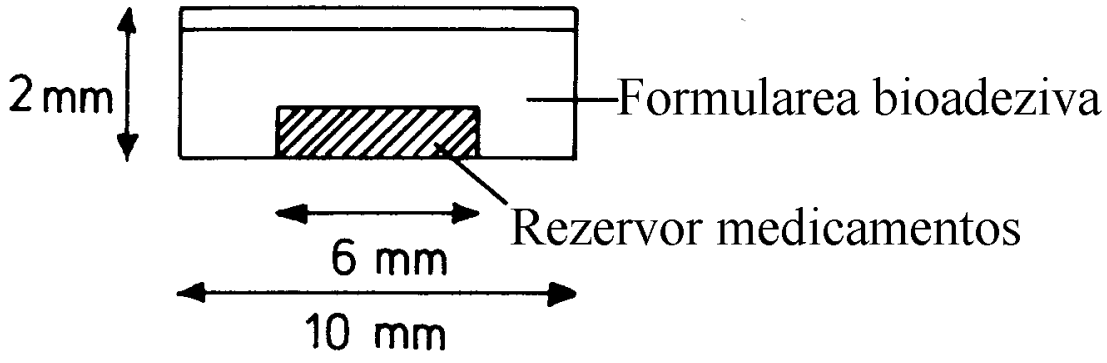


Fig.1.9 Schema unui comprimat bioadeziv aplicabil pe mucoasa bucala

O formulare bioadezivă conţinînd un corticosteroid (acetat de hidrocortizonă) şi un antibiotic sau chimioterapic (sulfat de neomicina, metronidazol, tetraciclină) s–a preparat prin încorporarea acestora împreună cu polimeri bioadezivi (acid poliacrilic, hidroxipropilmetilceluloza, polivinilpirolidona, etc) într–o baza anhidră lipofilă. După aplicarea produsului în cavitati hemoragice după intervenţii de chirurgie maxilo–facială, în special în care există dificultatea formării şi păstrării cheagului de sînge, acest

preparat a dovedit o prelungită adeziune şi efecte antimicrobiene şi antiinflamatorii notabile. Preparatul s-a dovedit un sistem bioadeziv protector alveolar la pacienţi expuşi alveolitei postextracţionale uscate (13).

Formulari masticabile. Se pot utiliza comprimate de mestecat, destinate administrării unor medicamente în cazul în care pacienţii nu pot înghiţi comprimatele. În aceste cazuri se formulează comprimate cu rezistenţă mecanică mai mică, avînd excipienţi cu gust plăcut, edulcoranţi necariogeni (manitol), edulcoranţi sintetici şi aromatizanţi. Ca substanţe medicamentoase se pot asocia unele care nu au indice terapeutic mic (vitamina C, acid acetilsalicilic, etc). Aceste medicamente sunt de fapt medicamente perorale, cu acţiune generală (12).

Comprimate pentru supt. Sunt comprimate cu acţiune locală la nivelul cavităţii bucale, de obicei antiseptică (ambazonă, borat fenilmercuric, uleiuri volatile, anestezice locale, antibiotice de uz local, etc). Se formulează cu excipienţi plăcuţi la gust, dar care să confere o rezistenţă mecanică mare şi un timp de dezagregare prelungit. Se pot folosi în acelaşi scop şi pastile, obţinute prin turnarea în matriţe a unor formulări pe bază de zahăr (asemănătoare bomboanelor dropsuri)(11).

In concluzie, administrarea unor substanţe medicamentoase pe cale bucală urmăreşte fie o acţiune sistemică în scopul evitării efectului primului pasaj hepatic şi al realizării unei biodisponibilităţi crescute, fie pentru o acţiune locală. Administrarea sistemică pe această cale nu este forte frecventă, nici numărul de substanţe medicamentoase care se absorb bine pe această cale de administrare nu este foarte mare. Există o anumită variabilitate în raspuns, datorită fluctuaţiilor fluxului salivar şi a orientării medicamentului spre stomac. Nu este o cale de administrare de rutină pentru terapia sistemică, dar este larg răspîndită pentru unele substanţe medicamentoase (nitroglicerina).

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics.Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3. Beckett A.H., Moffatt A.C.: The influence of substitution în phenyl acetic acids on their performance în the buccal absorption test. J.Pharm.Pharmacol., 21, 139 S, 1969
4.Bardgett D., Howard C., et al.:Plasma concentrations and bioavailability of buccal preparation of morphine sulphate. Br.J.Clin.Pharmacol., 17,198P–199P,1984
5.Nagai T., Konishi R.: Buccal/gingival drug delivery systems. J.Controlled Release, 6,353–360,1987
6.Nyberg G.: Onset time of action and duration up to 3 hours of nitroglycerin în buccal,sublingual and transdermal form. Europ. Heart J.,7,673–678,1986
7.Veillard M.M., Longer M.A., Martens T.W., Robinson J.R.: Preliminary studies of oral mucosal delivery of peptide drugs. J.Controlled Release, 6,123–131,1987
8.Leucuta S.E., Pop R.: Formularea, prepararea şi disponibilitatea in vitro a unor comprimate cu metiltestosteronă. Clujul Medical, 57,61–65,1984
9.Leucuta S.E., Pop R.D., Ciupe R., Duncea I., Gatlan F., Baloescu C.: Influenţa formularii asupra biodisponibilităţii metiltestosteronei din comprimate sublinguale. Practica farmaceutică, C–da 8047, 1984, 63–69

10.Leucuta S.E., L.Vida Simiti, Fagarasan E., Mocan A.,Olinic N., Vlaicu R.: Influenţa formularii asupra biodisponibilitaţii nifedipinei administrată pe cale sublinguală. Farmacia, 37,207–216,1989
11.Polinicencu C., Ban I., Leucuta S.E.,Popescu H., Postole C.: Formularea şi controlul unor comprimate orale cu substanţe volatile şi antiseptice. Clujul Medical, 57,158–163,1984
12.Ban I., Leucuta S.E.,Polinicencu C.:Formularea unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic şi acid ascorbic. Farmacia, 37,167–182,1989
13.Dinte E., Polinicencu I., Rotaru A., Leucuta S.E.: Preparat bioadeziv protector alveolar. Al 7-lea Simpozion de Biofarmacie şi Farmacocinetică, Bucureşti, 1999
14.De Vries M.E., Bodde H.E., Verhoef J.C., Junginger E.: Developments în buccal drug delivery. Crit. Rev. Ther.Drug Carrier Systems, 8, 271–303,1991

1.3.ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN STOMAC

Stomacul are rolul de a păstra temporar alimentele pe care le eliberează treptat în duoden. Medicamentele se absorb într–o foarte mică măsură în stomac. Motilitatea stomacală joacă un rol important în evacuarea conţinutului catre intestinul subţire, unde este locul principal pentru absorbţia în circulaţia generală. Alimentele inluenţează viteza evacuării conţinutului stomacal şi totodată şi a medicamentelor, a căror absorbţie poate fi variabilă printre indivizi precum şi la acelaşi individ.

După administrarea peroralã a medicamentelor (per os, prin înghiţire), acestea ajung prin esofag în stomac. Tranzitul esofagian oferă un timp de contact foarte scurt a medicamentului cu ţesutul esofagian, încît nu se poate vorbi de o absorbţie a substanţei medicamentoase. În schimb, anumite medicamente pot să adere de mucoasa esofagiană şi să determine unele leziuni locale, precum şi o întîrziere a absorbţiei substanţelor medicamentoase din preparatele reţinute.

Esofagul este un segment al tubului digestiv lung de 25–30 cm care se întinde de la faringe pînă la stomac. Cu stomacul comunică prin orificiul numit cardia. Peretele esofagului este alcătuit din patru tunici. La exterior se află adventicea sau învelişul conjunctiv, apoi urmează tunica musculară, submucoasa şi mucoasa. Mucoasa este formată dintr–un epiteliu pavimentos stratificat pînă la cardia şi conţine glande mucoase. Motilitatea esofagului se manifestă după înghiţire. Unda de contracţie se deplasează cu 2–6 cm pe secundă. Dacă înghiţirea se repetă în succesiuni rapide, contracţia esofagului se inhibă pînă după ultima înghiţitură.

Tranzitul esofagian al medicamentelor dozate este extrem de rapid, de cca 10–14 secunde. Lichidele se deplasează rapid, formele solide comprimate sau capsule mai lent, viteza fiind mai mică în poziţia culcat decît în poziţie verticală. Administrarea medicamentelor în poziţie culcat, poate determina adeziunea de esofag şi iritarea acestuia. De aceea se recomandă înghiţirea medicamentelor cu apă. S–au semnalat efecte iritante sau chiar ulceraţii asupra esofagului din partea unor medicamente ca antibiotice (doxiciclină), teofilină, antiinflamatoare nesteroidiene, etc.

Stomacul se continuă cu esofagul prin orificiul cardia şi prin pilor se continuă cu duodenul, prima parte a intestinului subţire.

1.3.1.Anatomia şi fiziologia stomacului

Stomacul poate fi împărţit în patru regiuni anatomice: fundul stomacului (fornix), corpul, antrul (antrul piloric) şi pilorul (canalul piloric care se termină cu orificiul piloric) (1,2) (fig.1.10).

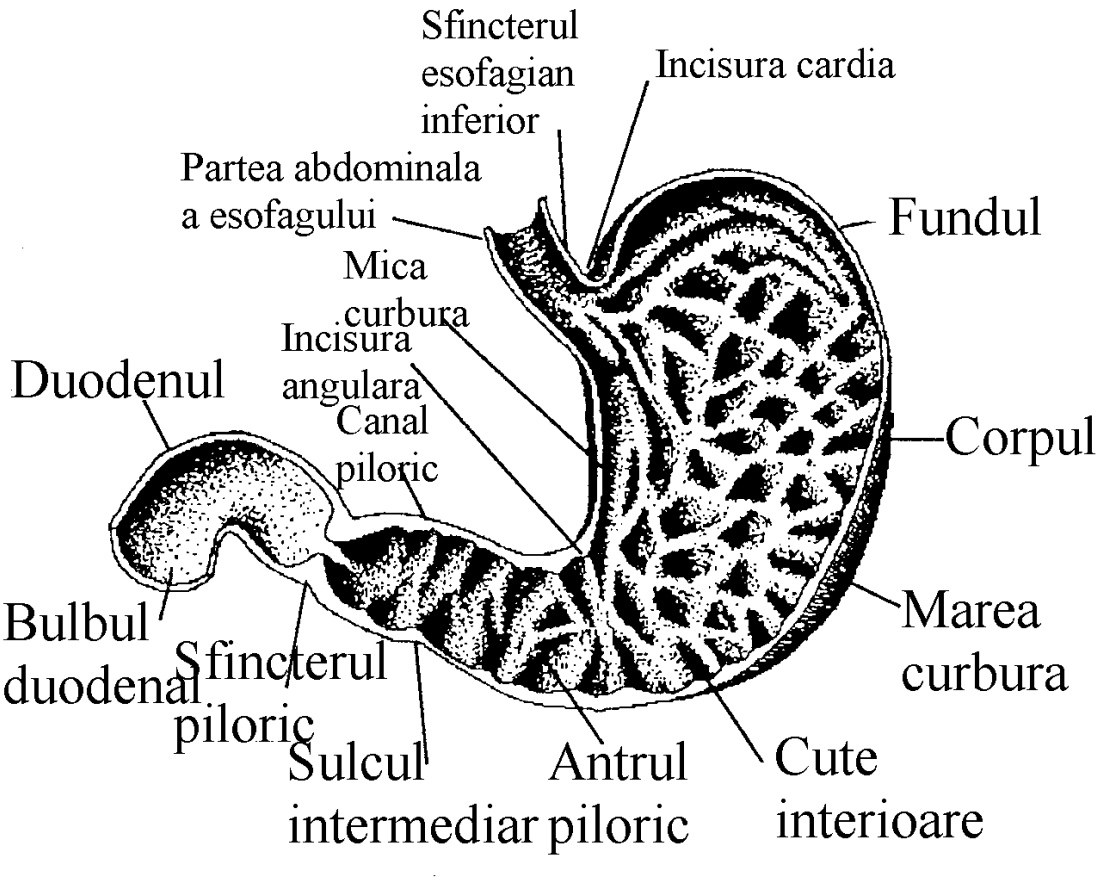


Fig.1.10 Anatomia stomacului

Stomacul proximal produce contracţii succesive care determină evacuarea lichidelor. Contracţiile fundului stomacului exercită presiuni asupra conţinutului pe care îl deplasează spre stomacul distal. Antrul reglează evacuarea materiilor solide.

Suprafaţa mucoasei stomacale este acoperită de celule epiteliale cilindrice care au rol secretor. Mucoasa gastrică are numeroase cute la suprafaţa cărora se află orificii (foveole) în care se deschid glandele gastrice. Celulele principale ale fundului stomacului secretă pepsinogen; celulele marginale (parietale) secretă acid clorhidric; celulele mucoase secretă mucus; celulele G secretă gastrina.

Mucusul este alcătuit din galactoză, N–acetilglucozamină şi fructoză.El protejează mucoasa gastrică faţă de autodigestia prin pepsină şi acid clorhidric. Se regenerează continuu turnoverul de la producere la digestie fiind de 4–5 ore.

Secreţia gastrică este influenţată de alimente. La un adult aportul zilnic de alimente şi apă este de 3–4 kg, la care se adaugă 5 litri de lichide din salivă, suc gastric, suc pancreatic, etc. Activitatea secretorie începe cu o fază cefalică, iniţiată de gîndul la mîncare, mirosul şi gustul acesteia. Nervul vag stimulează celulele parietale care cresc producţia de gastrină. În faza gastrică a secreţiei stimulată direct de alimente şi de distensia stomacală produsă de conţinutul stomacal, după digestia proteinelor şi inhibarea secreţiei de gastrină, pH–ul stomacal creşte, cu excepţia antrului. În general pH–ul gastric este cca 1,8. Alimentele îl cresc între 3 şi 5 dar alimente ca laptele îl pot

creşte chiar peste pH=6. Valori medii zilnice s–au găsit de cca pH=2,7 dar valori mai mici medii zilnice se găsesc în antru (pH=1,9)(2).

Motilitatea gastrică este asigurată de musculatura stomacului. Ea este compusă din muşchi longitudinali, circulari şi oblici. Motilitatea gastrică pe stomacul gol, este caracterizată de patru faze. Ele se repetă tot la 2 ore pînă la ingerarea de alimente. În faza întîi, exista o perioadă de linişte cu durata de 40–60 minute, cu rare contracţii. Faza a doua, cu durată asemănătoare, constă în contracţii intermitente care cresc gradat în intensitate şi frecvenţă pe măsură ce faza înaintează în timp. Faza a treia, este scurtă dar intensă, cu contracţii regulate care durează 4–6 minute. În această fază se elimină alimentele solide şi fragmente nedigerate. Faza a patra este o perioadă scurtă de tranziţie către faza întîi, liniştită.

Alimentele influenţează motilitatea gastrică. Stomacul gol are un volum de cca 50 ml care creşte pînă la 1 litru cînd este plin. Stomacul evacuează trei componenţi diferiţi ai alimentelor: lichid, solid digerabil şi solid nedigerabil, cu viteze diferite. Timpul de înjumătăţire al evacuării conţinutului stomacal pentru cele trei tipuri de componenţi alimentari (lichid, solid digerabil şi solid nedigerabil) este de cca 30 ±7 minute, 154±11 minute, respectiv 3–4 ore (2). În timp ce lichidele sunt evacuate prin presiunea contracţiilor lente ale stomacului proximal, antrul este responsabil de micşorarea mărimii particulelor digerabile şi deplasarea lor spre duoden. Particulele mai mari sunt retropropulsate în antru de unde vor fi deplasate după micşorarea mărimii, din nou în duoden cu următoarea undă peristaltică.

Evacuarea gastrică este influenţată de diferiţi factori. Cel mai important factor de reglare a evacuării conţinutului gastric este compoziţia chimului gastric. Evacuarea soluţiilor neutre, izoosmotice, necalorigene, este rapidă. Creşterea aciditaţii, osmolarităţii şi a valorii calorice, scade viteza de evacuare gastrică. Concentraţii similare calorice ale grăsimilor, glucidelor şi proteinelor produc aceeaşi viteză de evacuare gastrică. Micşorarea vitezei de evacuare gastrică este produsă de acizi graşi, mono şi digliceride. Lichidele la temperatura corpului părăsesc stomacul mai rapid decît cele mai calde sau mai reci. Volumele mai mari de lichide sunt evacuate mai rapid decît volume mai mici. Femeile au o viteză de evacuare gastrică mai mică decît bărbaţii.

1.3.2.Comportamentul produselor medicamentoase în stomac

Absorbţia substanţelor medicamentoase din produsele farmaceutice care au ajuns în stomac depinde în mare măsură de prezenţa alimentelor în stomac deoarece acestea determină variaţii semnificative în motilitatea gastrică şi viteza de evacuare a conţinutului stomacal în intestin. Influenţa alimentelor asupra unei forme farmaceutice particulare este dificil de prevăzut, deoarece alimentele pot întîrzia, creşte sau micşora absorbţia substanţelor medicamentoase.

Medicamentele lichide se elimină din stomac în cca 1 oră. Studiul s–a efectuat cu 10–20 ml dintr–un medicament lichid antiacid sau anti–reflux administrat pe stomacul gol.
Dacă se administrează un prînz cu 30 minute înaintea administrării formulării menţionate mai sus, rezidenţa gastrică poate creşte pînă la mai mult de 2 ore (2).

Administrarea pe stomacul gol de doze unitare sub formă de comprimate sau capsule care nu se dezagregă în stomac, suferă din partea acestuia tratamentul faţă de materiale nedigerabile, fără valoare calorică, iar rezidenţa lor gastrică este variabilă, între 5 minute şi 3 ore.

Dacă medicamentele administrate în doze unitare se administrează cu un prînz uşor (1500 kJ) evacuarea gastrică devine mai previzibilă şi are loc în 2–3 ore. Dacă medicamentul se administrează cu un prînz consistent (3600 kJ) poate rămîne în stomac pînă la 12 ore. Un comprimat cu înveliş enterosolubil va prezenta în acest caz o eliminare extrem de întîrziată (2).

Produsele medicamentoase sub formă de microparticlule (pelete, microsfere) se elimină sub forma unor serii de bolusuri. Peletele se vor evacua mai lent în prezenţa alimentelor. Chimul gastric se elimină în duoden într–un mod care asigură o încărcare calorică constantă, ceea ce explică întîrzierea eliberării peletelor încorporate într–o masă mare de alimente. Evacuarea peletelor depinde de diametrul, densitatea şi viscozitatea conţinutului stomacal. Peletele cu diametrul între 1–5 mm se elimină cel mai rapid. Peletele cu densitate diferită de 1 se elimină mai lent, deoarece particulele mai uşoare flotează, iar cele mai grele se depun şi ies din curentul central apos. Creşterea viscozităţii conţinutului stomacal micşorează viteza de evacuare, datorită unei adereţe sau depuneri la baza stomacului. Un studiu cu pelete administrate cu un prînz usor s–au evacuat în 2 ore, în timp ce atunci cînd s–au administrat cu un prînz consistent evacuarea s–a prelungit pînă la 9 ore (4,5).

Evacuarea medicamentelor din stomac depinde şi de modul în care acestea se dezagregă şi se dispersează în stomac.

Administrarea de comprimate face ca ele să se orienteze spre marea curbură a stomacului. Aceasta explică şi prezenţa unor eroziuni la acest nivel în cazul în care substanţele medicamentoase sunt iritante (antiinflamatoare nesteroidiene). Ulcerul peptic se formeaza la nivelul curburii mici.

După administrarea de capsule gelatinoase tari, al căror conţinut îl reprezintă de obicei granule cu substanţa medicamentoasă, o pulbere, sau un vehicul lipofil în care s–a dispersat substanţa medicamentoasă, conţinutul acestora rămîne în general aglomerat şi se elimină ca un bolus, dacă administrarea medicamentului se face pe stomacul gol. Dacă administrarea se face cu alimente, dispersarea particulelor componente este mai mare, mai ales dacă alimentele administrate sunt lichide. De aceea este importantă instruirea pacienţilor să–şi administreze medicamentul cu alimente, dar era neclar dacă aceasta să se facă înainte, în timpul sau după administrarea alimentelor. Administrarea de microsfere cu un prînz consistent (3600 kJ) înainte, în timpul sau după administrarea de alimente, a arătat că: atunci cînd peletele s–au administrat înaintea alimentelor ele s–au evacuat cel mai rapid şi într–o manieră exponenţială; administrarea în timpul sau după administrarea alimentelor a dus la tendinţa peletelor de a ramîne în jumătatea superioară a stomacului, evacuarea a fost liniară cu timpul, iar timpul de înjumătăţire a evacuării a fost de 3–4 ore (6).

După administrarea de capsule gelatinoase moi (perle) dezagregarea lor începe în cîteva minute. Dar timpul de dezagregare poate fi variabil şi în general prelungit dacă

administrarea capsulelor se face împreună cu alimente. Dezagregarea are loc însă totdeauna după ce ele au ajuns în pilor, după ce au părăsit stomacul.

Formele farmaceutice cu dizolvare rapidă (obţinute prin liofilizarea unor soluţii medicamentoase şi compactarea puţin densă a liofilizatului în comprimate) pot să prezinte un grad de adeziune de esofag sau în partea superioară a stomacului, spre deosebire de formele farmaceutice convenţionale cu dezagregare rapidă (comprimate) care se dispersează în jumatatea inferioară a stomacului.

În unele cazuri se urmăreşte o absorbţie prelungită la nivelul stomacului, ceea ce reclamă o prelungire a timpului de şedere în stomac. Acest obiectiv poate fi atins prin procedee diferite.

Forme farmaceutice cu retenţie gastrică prelungită pot fi cele care asigură flotarea pe conţinutul gastric fluid. Acest obiectiv este avantajos pentru produsele care conţin substanţe medicamentoase acizi slabi solubili în apă. S–au preparat astfel de forme farmaceutice, capsule sau comprimate cu un conţinut de polimeri hidrodispersabili cu densitate mai mică decît apa şi care se îmbibă şi floteaza în stomac (alginat de sodiu, hidroxipropilmetilceluloză, etc). Intrucît simpla flotare nu garantează remanenţa gastrică, în lipsa bioadeziunii, întîrzierea evacuării gastrice este posibilă doar după administrarea acestor preparate în prezenţa alimentelor. Evacuarea gastrică a acestor forme farmaceutice unitare, flotabile sau ne–flotabile se face după cca 2 ore la subiecţii la care s–au administrat pe stomacul gol, dar după cca 4 ore dacă administrarea lor s–a făcut împreună cu alimente. Capsulele flotabile ramîn în stomac atîta vreme cît alimentele sunt prezente în stomac. Administrate pe stomacul gol ramîn sub 2 ore în stomac în timp ce cu un prînz evacuarea lor poate întîrzia pîna la 12 ore (7–9). Administrarea de 10 ml a unui lichid anti–reflux (Gaviscon lichid) pe stomacul gol s–a evacuat în cca 20 minute; administrarea sa cu 30 minute înaintea unui prînz uşor, a prelungit şederea în stomac peste 3 ore (2).

Studii de biodisponibilitate a oxprenololului din comprimate flotabile cu oxprenolol administrate pe stomacul gol la voluntari sănătoşi a condus la niveluri medicamentoase plasmatice asemănătoare cu cele obţinute după administrarea unor comprimate cu oxprenolol cu cedare rapidă. În schimb dacă administrarea comprimatelor flotabile s–a făcut cu alimente, biodisponibilitatea oxprenololului a fost crescută semnificativ (14,15).

Sistemele farmaceutice gonflabile reprezintă o altă modalitate de a creşte rezidenţa gastrică. Acest fapt se poate realiza prin aceea că prin îmbibare şi umflare diametrul lor crescut nu le permite să treacă prin pilor.

Formele farmaceutice bioadezive reprezintă o altă modalitate de creştere a rezidenţei gastrice, prin aderenţa polimerilor din compoziţia lor de suprafaţa epiteliului tractului gastrointestinal. Bioadeziunea se efectuează prin legături de hidrogen şi electrostatice între polimer şi mucoasă. Hidratarea rapidă favorizează adeziunea. Un astfel de studiu a utilizat microsfere bioadezive de gelatină cu un conţinut de acid poliacrilic, cunoscut pentru proprietăţile sale adezive de mucoase. Substanţa medicamentoasă încorporată a fost clorhidratul de oxprenolol. Microsferele administrate intragastric la şobolani au arătat o eliminare conform unei cinetici de ordinul întîi, dar mai prelungită în cazul prezenţei acidului poliacrilic în microsfere decît în absenţa lui. De asemenea, remanenţa

prelungită pe diferite porţiuni ale intestinului subţire a dovedit capacitatea bioadezivă a acestui sistem farmaceutic. După administrarea unor capsule cu microsfere bioadezive conţinînd oxprenolol la subiecţi umani voluntari, într–un studiu pilot, a demonstrat o biodisponibilitate mai mare şi un efect prelungit în comparaţie cu forme farmaceutice convenţionale (comprimate) cu cedare imediată (11–13).

In concluzie, prezenţa alimentelor în stomac poate influenţa pH, vâscozitatea, volumul conţinutului stomacal şi implicit dezagregarea, distribuirea medicamentului şi dizolvarea substanţei medicamentoase precum şi absorbţia sa. Produsele medicamentoase care se administrează în doze unitare, pe stomacul gol au un timp de şedere în stomac extrem de variabil, de la cîteva minute la 3 ore. Formele unitare mari (comprimate, drajeuri) administrate pe stomacul gol prezintă o mare variabilitate a evacuării gastrice, care creşte şi mai mult la formele enterosolubile. Deci evacuarea gastrică a medicamentelor administrate pe stomacul gol pare a fi variabilă. În schimb, administrarea dozelor unitare cu un prînz uşor (1500 kJ) poate face ca evacuarea gastrică să fie mult mai reproductibilă. Marimea prînzului şi valoarea sa calorică pot influenţa evacuarea gastrică a medicamentelor, prin prelungirea sa şi pot determina diferenţe în biodisponibilitate.

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970

2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990

3.Marvola M., Rajaniemi M.,et al.:Effect of dosage form and formulation factors on the adherence of drugs to the oesophagus. J.Pharm.Sci., 72,1034–1037,1983

4.Christensen F.N., Davis S.S. et al: The use of gamma scintigraphy to follow the gastrointestinal transit of pharmaceutical formulations. J.Pharm.Pharmacol., 37, 91–95,1985

5. Hunter E., Fell J.T., Sharma H.:The gastric emptying of pellets contained în hard gelatin capsules. Drug Dev.Ind.Pharm., 8,751–757,1982

6.O'Reilly S., Wilson C.G., Hardy J.G.: The influence of food on gastric emptying of multiparticulate dosage forms. Int.J.Pharmaceutics, 34,213–216,1987

7.Mazer N., Abish E. et al: Intragastric behavior and absorption kinetics of a normal and floating modified–release capsule of isradipine under fasted and fed conditions. J.Pharm.Sci., 77, 647–657,1988

8.Muller Lissner S.A.,Blum A.L.: The effects of specific gravity and eating on gastric emptying of slow release capsules. New Engl.J.Med., 304, 1365–1366,1981

9.Moes A.: Gastroretentive dosage forms: Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst., 10,(2), 143-195, 1993

10.Preda M., Mogosan C., Leucuta S.E.: Microsfere de gelatina / acid poly (acrylic): evaluarea proprietăţilor bioadezive. Farmacia, 45,38-44,1997

11. Preda M.: Teza de doctorat. Universitatea de Medecină şi Farmacie "I.Hatieganu" Cluj-Napoca, 1998

12.Preda M., Capalneanu R., Mocan A., Leucuta S.E.: Determinarea biodisponibilităţii oxprenololului din microsfere bioadezive de uz oral. Inima.The Heart., 2,18-20,1998
13.Preda M.Vladut C., Leucuta S.E.: Microsfere de gelatină asociate cu cu polimeri hidrofili:proprietăţi adezive in vitro. Farmacia,43,51-59,1995
14.Leucuta S.E., Follidis M., Capalneanu R., Mocan A.: Relative bioavailability of different oral sustained release oxprenolol tablets. Eur.J.Drug Metab.Pharmacokin., 23,178-184,1998
15.Follidis M., Leucuta S.E.: Oral megaloporous system containing oxprenolol microspheres: in vitro kinetics aand pharmacokinetics în man. 6-ème Congrés Internationale de Technologie Pharmaceutique, APGI (Ed.), Paris, vol.1, pp.73-80, 1992

1.4. ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN INTESTINUL SUBŢIRE

1.4.1.Anatomia şi fiziologia intestinului subţire

Intstinul subţire este partea tubului digestiv care se întinde de la pilor pînă la valvula ileocecala. Lung de 5–6 metri el se subîmparte în duoden, jejun şi ileon. Funcţiile sale principale sunt de amestecare a alimentelor cu enzime spre a uşura digestia, amestecarea conţinutului intestinal cu secreţiile intestinale spre a face posibilă absorbţia şi pentru a direcţiona materialele neabsorbite spre intestinul gros. Intestinul subţire este partea tractului gastrointestinal care are cea mai mare capacitate de absorbţie a alimentelor şi a substanţelor medicamentoase, datorită suprafeţei mari specializată pentru acest proces.

Duodenul este prima parte a intestinului subţire, se întinde de la pilor pînă la flexura duodenojejunală, avînd o lungime de 20–30 cm. Jejunul şi ileonul reprezintă partea mobilă a intestinului subţire şi se întind de la flexura duodenojejunală pînă la valvula ileocecală. Jejunul are o lungime de 2,5 metri, iar ileonul are o lungime de 3,5 metri. Intre jejun şi ileon nu există o limită precisă. Deşi aceste regiuni nu prezintă o diferenţiere anatomică precisă, există diferenţe în capacitatea de absorbţie şi de secreţie.

Duodenul prezintă o tunică seroasă, o tunică musculară, o tunică submucoasă conţinînd şi glandele Brunner, şi o tunică mucoasă. Glandele Brunner produc o secreţie alcalină care neutralizează acidul gastric şi nu conţine nzime. Jejunul are un perete mai subţire decît duodenul şi are un număr mai mare de vili decît ileonul. În ileon sunt mai numeroşi foliculii limfatici (plăcile Peyer) .

Mucoasa intestinului subţire este alcătuită din seroasă, tunica musculară, submucoasă şi mucoasă. Mucoasa este acoperită de epiteliu, dintr–un singur strat de celule epiteliale cilindrice sau enterocite. El acoperă criptele şi vilii.

Mucoasa intestinului subţire are o suprafaţă mare, care este crescută mult de cute sau plici circulare sau valvule conivente ale lui Kerckring, de vili şi microvili (marginea în perie) şi are o marime de cca 200 m^2 la un adult (fig.1.11)

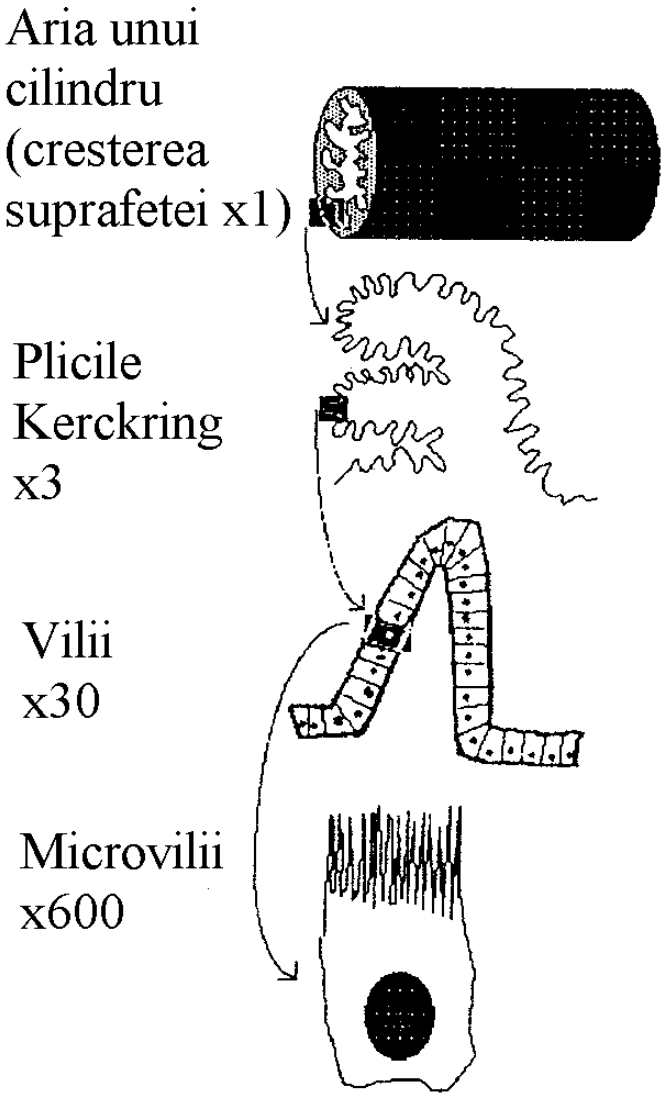


Fig.1.11 Creşterea sprafeţei intestinului subţire prin plici, vili şi microvili

Plicile Kerckring cresc suprafaţa cu un factor de 3. Sunt dezvoltate mai ales în duoden şi jejun şi pătrund în lumen cu cca 8 mm. Suprafaţa membranei mucoase a intestinului subţire posedă cca 5 milioane de vili, fiecare cu o lungime de 0,5–1 mm. Fiecare vil conţine o arteriolă, o venulă şi un canal limfatic terminal numit lacteal sau chilifer (fig.1.12)

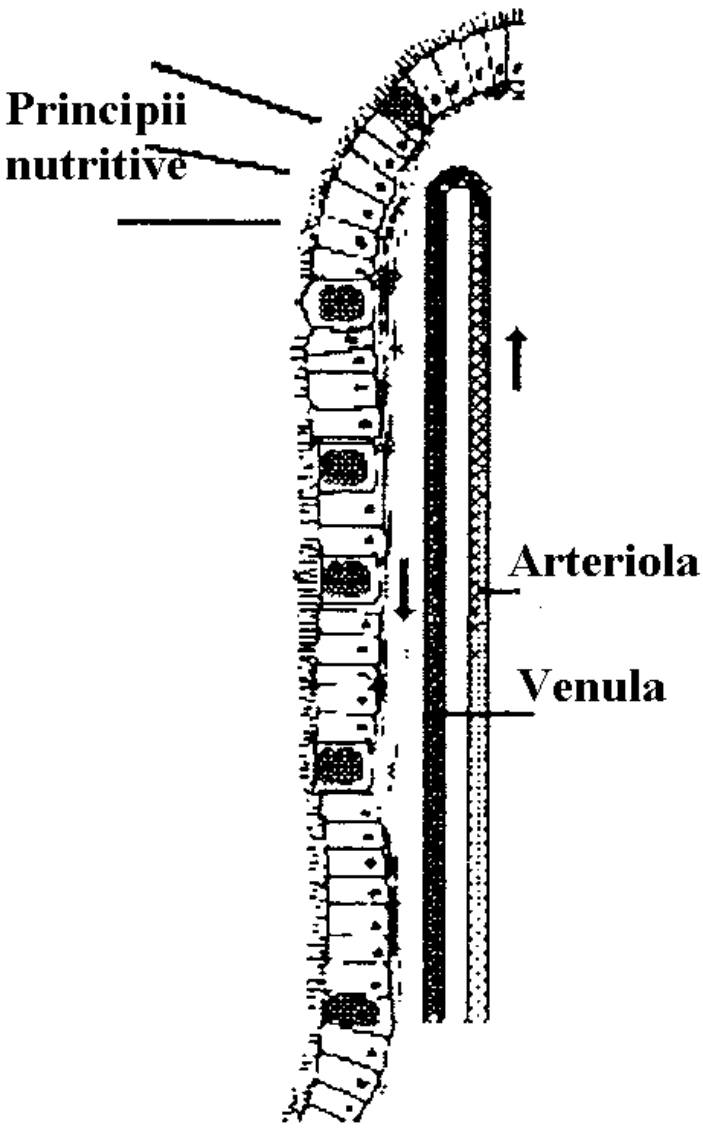


Fig.1.12 Fluxul sanguin în vil

Fiecare enterocit are aproape 1000 microvili care se proiectează în lumenul intestinal. Membrana care formează microvili este bogată în proteine, colesterol, glicolipide şi conţine enzime.

Circulaţia sanguină gastrointestinală reprezintă vascularizatia regională sistemică cea mai mare, iar prin intestinul subţire circulă cca 500 ml/min. Distribuţia sîngelui se face în funcţie de necesităţile metabolice în fiecare regiune. Anatomic fiecare regiune posedă vase sanguine separate. Vasele jejunului şi ileonului derivă din artera mezenterică superioară. Arteriolele formează plexuri în stratul submucos. Din fiecare plex circulaţia sanguină este direcţionată spe vili şi glandele mucoasei. Sîngele din intestinul subţire este orientat spre vena hepatică portă care conduce sîngele la ficat. Ficatul are cea mai mare capacitate de metabolizare a medicamentelor şi poate să reducă semnificativ, la o singură trecere, cantitatea de substanţă medicamentoasă absorbită înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. Acest proces se numeşte efectul primului pasaj hepatic şi este

responsabil de eliminarea presistemică şi micşorarea biodisponibilităţii unor substanţe medicamentoase care au fost administrate pe cale peroralã.

Sistemul limfatic este important în absorbţia grasimilor din tubul digestiv şi rerezintă o cale prin care electroliţi, proteine şi lichide se pot reîntoarce din sectorul interstiţial în circulaţia sanguină. Tractul gastrointestinal este bogat în vase limfatice. Fluxul limfei în canalul toracic este de 1–2 ml/min intre mese şi creşte de 5–10 ori în timpul absorbţiei şi digestiei alimentelor. Tesutul limfatic se găseşte şi sub forma unor agregate mai mari, cum sunt amigdalele din zona faringelui, sau plăcile Peyer în ileon. Fiecare placă Peyer conţine 40–50 noduli şi au capacitate de pinocitoză. Celulele au rol imunologic. În limfã se găsesc toate proteinele plasmatice. Limfa rezultă din filtrarea sîngelui prin peretele capilar. Proteinele limfei sunt în proporţie mai redusă decît în sînge, ceea ce pledează pentru rolul masei moleculare în filtrarea limfei. Masa moleculară a substanţelor din limfã este sub 10.000. În limfã mai există imunoglobuline (din nodulii limfatici), şi limfocite. Limfa mai conţine şi factorii de coagulare existenţi în sînge, electroliţi, colesterol şi fosfolipide ca lipoproteine, trigliceride sub forma de chilomicroni.

În intestinul subţire există două tipuri de glande: glandele Brunner din duoden care secretă bicarbonat şi mucus, şi celulele intestinale care secretă mucus şi puţine enzime.

Sucul intestinal produs de glandele intestinale are o compoziţie similară cu lichidul extracelular în privinţa compoziţiei în electroliţi. Are pH=7,5 – 8,0 şi o enzimă, enteropeptidaza care transformă tripsinogenul în tripsină.

Secreţia pancreatică provine din pancreas, care secretă cca 1 litru suc pe zi. Sucul pancreatic conţine un lichid alcalin şi enzime. Este izotonic cu lichidul extracelular. Conţine majoritatea enzimelor care digeră alimentele. Proteazele sunt secretate ca precursori inactivi care se convertesc în forma actrivă în lumen. Amilaza şi lipaza pancreatică sunt secretate însă în forma activă. Secreţia fazei apoase şi a componenţei alcaline este reglată de pH chimului care ajunge în intestin din stomac. Secreţia pancreatică de enzime este reglată de cantitatea de grăsimi şi proteine care ajung în duoden.

Secreţia biliară provine din ficat. Toate celulele hepatice formează continuu mici cantităţi de bilă care este secretată în canaliculele biliare care se colectează şi concentrează în vezicula biliară. Bila se formează într–o cantitate de 700–1200 ml pe zi. Conţine acizi biliari, fosfolipide (lecitină), colesterol şi bilirubină. Sodiul şi potasiul se găsesc în aceleaşi proporţii ca şi plasmă, dar concentraţiile de clor şi bicarbonat sunt mai mici. Sărurile biliare sunt derivaţi de colesterol. Acidul cholic şi chenodeoxicholic sunt sintetizaţi în ficat. Acizii biliari sunt slab absorbiţi în intestinul subţire proximal dar se absorb printr–un proces activ în ileonul terminal. După absorbţie acizii biliari sunt resecretaţi în bilă. Acest proces se numeşte recirculare enterohepatică. Sărurile biliare au acţiuni importante: emulsionează grăsimile din alimente prin reducerea tensiunii interfaciale producînd o dispersare a picăturilor de grăsmi în apă, şi ajută la absorbţia acizilor graşi, monogliceridelor, colesterolului şi altor lipide din tractul intestinal prin încorporare în micele. Cel mai important pigment al bilei este bilirubina. Prin formarea să are loc cel mai important mijloc de eliminare a hemului rezultat din degradarea hemoglobinei.

Valoarea pH–ului în lumenul jejunului proximal este între 5,0 şi 6,5 şi creşte uşor de–a–lungul intestinului ajungînd la pH=6–7 sau chiar valori mai mari (între 7–9, ocazional).

Motilitatea intestinală are un rol important în absorbţie.

Ea se caracterizează prin grupe de 1–3 contracţii secvenţiale separate de 5–40 secunde de inactivitate. Numărul de contracţii este determinat de natura fizică şi chimică a alimentelor. Hidraţii de carbon stimulează cel mai mare număr de contracţii, iar numărul lor descreşte sub influenţa proteinelor şi lipidelor. Tipul contracţiilor este de segmentare şi peristaltice. (fig.1.13)

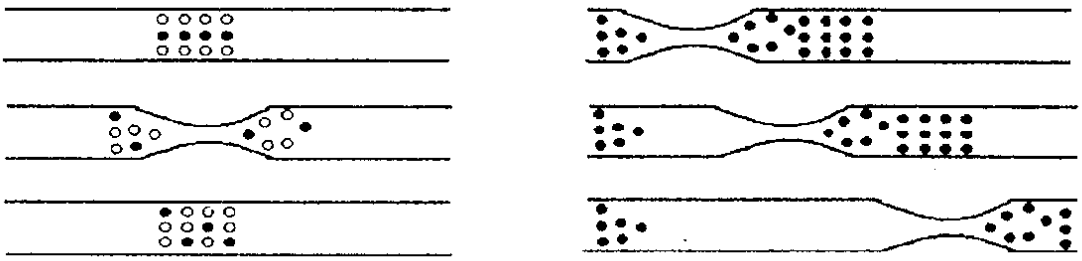


Fig. 1.13 Contracţii de segmentare (stînga) şi de propulsare (dreapta) în intestinul subţire

Peristaltismul intestinal este o continuare a celui gastric. Faza I este lipsită de activitate, faza a II–a demarează activitatea, faza a III–a este perioada de activitate intensă după care în faza a IV–a activitatea încetează. Activitatea interdigestivă durează cca 150 minute; cind un complex ajunge în ileon altul începe în duoden. Intensitatea undei scade spre ileon.

Joncţiunea ileocecală separă intestinul subţire terminal de cecum. Se pare că la acest nivel este reţinut chimul în intestinul subţire pînă ce digestia se termină în cea mai mare parte, după care conţinutul este eliberat în intestinul gros. Joncţiunea ileocecală împiedică răspîndirea florei microbiene din intestinul gros în intestinul subţire. Alimentele nedigerate pot rămîne la acest nivel o perioadă variabilă, între 2–20 ore.

In intestinul subţire are loc **digestia şi absorbţia elementelor nutritive**. Chimul gastric orientat în duoden conţine un amestec de grăsimi emulsionate, proteine şi unii metaboliţi proveniţi prin acţiunea pepsinei, glucide, inclusiv amidon, care nu au suferit acţiunea amilazei salivare. Chimul este acid şi este tamponat de către bilă şi bicarbonatul din sucul pancreatic, pînă la pH=6,5–7,5. Duodenul reglează eliberarea chimului din stomac în funcţie de valoarea să calorică printr–un proces feed–back. Enzimele digestive se găsesc în marginea în perie a glicocalixului. Sîngele din capilare ajunge în vecinătatea conţinutului intestinal pe o suprafaţă de cca 10 m^2. Capilarele sunt fenestrate ceea ce permite un schimb rapid al materialului absorbit. Vilii se contractă rapid la intervale regulate, ajutînd la pomparea limfei în lactealele submucoasei. Venele din vili se deschid în vena portă care duce direct la ficat şi deci toate materialele care se absorb în intestin suferă această primă trecere prin ficat.
Principalii componenţi alimentari sunt glucidele, proteinele şi grăsimile.

Dintre glucide în alimentaţie intră în principal amidonurile (cu două polizaharide importante, amiloza şi amilopectina), glucoza şi lactoza. Hidraţii de carbon nedigeraţi (celuloza) reprezintă fibrele alimentare. Amilazele salivare şi pancreatice încep hidroliza amidonului la un pH apropiat de neutru. Amilaza salivară îşi încetează activitatea în stomac. Digestia poliglucidelor are loc în principal în duoden prin prezenţa unor cantităţi mari de amilază secretată de pancreas. Oligozaharidele care rezultă din digestie se formează înainte ca chimul să ajungă în jejun. Produşii de digestie sunt maltoza şi maltrioza. Carbohidraţii se absorb în porţiunea proximală a intestinului subţire şi sunt absorbiţi înainte de a ajunge în ileon. Dizaharidele sunt digerate la monozaharide de către enzimele marginii în perie iar absorbţia urmează hidrolizei. Glucoza se absoarbe rapid şi complet prin difuzie pasivă şi transport activ totodată.

Digestia proteinelor are loc în principal în intestinul subţire sub influenţa enzimelor proteolitice ale secreţiei pancreatice. Din stomac ele ajung în duoden mai ales sub formă de polipeptide mari. Sub atacul enzimelor pancreatice, tripsina şi chimotripsina sunt transformate în polipeptide mici, apoi carboxipolipeptidazele le hidrolizeaza pînă la aminoacizi. Membrana în perie conţine diferite enzime pentru hidroliza polipeptidelor mici care au mai rămas. Aminoacizii se absorb apoi. Aminoacizii naturali sunt sub forma izomerilor L şi sunt transportaţi impotriva gradientului de concentaţie printr–un mecanism activ în prezenţa de transportor. Cantităţi foarte mici de proteine ar putea să se absoarbă intacte.

Grăsimile alimentare conţin trigliceride compuse din glicerol şi acizi graşi. Există şi cantităţi reduse de colesterol, fosfolipide şi esteri de colesterol în chim. Grăsimile sunt emulsionate de sărurile biliare fiind astfel supuse mai uşor acţiunii enzimelor digestive. Trigliceridele sunt hidrolizate la monogliceride şi acizi graşi de către lipaza sucului pancreatic şi lipaza celulelor epiteliale intestinale. Acizii graşi cu lanţ scurt şi mediu se absorb pasiv prin epiteliu în sînge. Acizii grasi cu lanţ lung şi monogliceridele ramîn în micele şi sunt internalizate de epiteliu. Ele se reasamblează în trigliceride în celulă şi se excretă în limfă sub formă de mici picături numite chilomicroni cu mărimea de 0,1 μm.

1.4.2.Absorbţia substanţelor medicamentoase

Absorbţia în intestinul subţire are loc prin marginea în perie a suprafeţei luminale. Valoarea pH–ului din intestinul subţire determină gradul de ionizare al substanţelor medicamentoase, forma neionizată fiind absorbită prin difuzie pasivă (teoria pH–partiţiei).

Valoarea pH–ului luminal este aproximativ 7. La acest pH ar fi de aşteptat să nu se absoarbă acizii slabi datorită ionizării puternice. Totuşi în realitate are loc şi absorbţia lor, fapt explicat de o valoare mai coborîtă a pH–ului (de 5,3) la nivelul marginii în perie. La această valoare coborîtă de pH bazele ar trebui să nu se absoarbă uşor, ceea ce nu este cazul în realitate deoarece formele lor ionizate se absorb pe cale paracelulară.

Un element suplimentar pentru explicarea absorbţiei intestinale îl reprezintă transferul intestinal de solvent. Intestinul absoarbe cca 10 litri de apă pe zi, din alimente şi secreţii digestive, iar în materiile fecale se elimină doar 100–200 ml. Fluxul apei prin

membrana intestinală este acreditat că ar favoriza absorbţia acizilor şi bazelor slabe, fenomen cunoscut ca un proces de "dragare". Se mai poate avea în vedere şi o anumită " rezervă intestinală", deoarece s–a calculat ca lungimea intestinului pe care se pot absorbi complet majoritatea medicamentelor este mai mică decît lungimea sa reală.

Prezenţa alimentelor poate influenţa absorbţia substanţelor medicamentoase.

Alimentele pot creşte, micşora sau întîrzia absorbţia substanţelor medicamentoase. Prezenţa chimului reduce difuzia luminală spre membrana absorbantă. Anumiţi componenţi farmacologic activi din alimente pot interacţiona cu substanţele medicamentoase influenţînd absorbţia lor. Absorbţia sau interacţinile cu micşorarea solubilităţii substanţei medicamentoase reduc viteza de absorbţie şi mărimea biodisponibilităţii. Alimentele cu conţinut bogat în grăsimi pot creşte absorbţia unor substanţe medicamentoase greu absorbabile, prin declanşarea unui aport sporit de bilă, care are proprietăţi umectante şi de solubilizare micelară.

Timpul de tranzit intestinal al medicamentelor este diferit, dependent de tipul formei farmaceutice şi de prezenţa alimentelor.

Tranzitul intestinal al medicamentelor lichide, microparticulelor şi formelor unitare scade în ordinea enumerată, fiind însă în general, în jur de 4 ore (3) (fig.1.14)

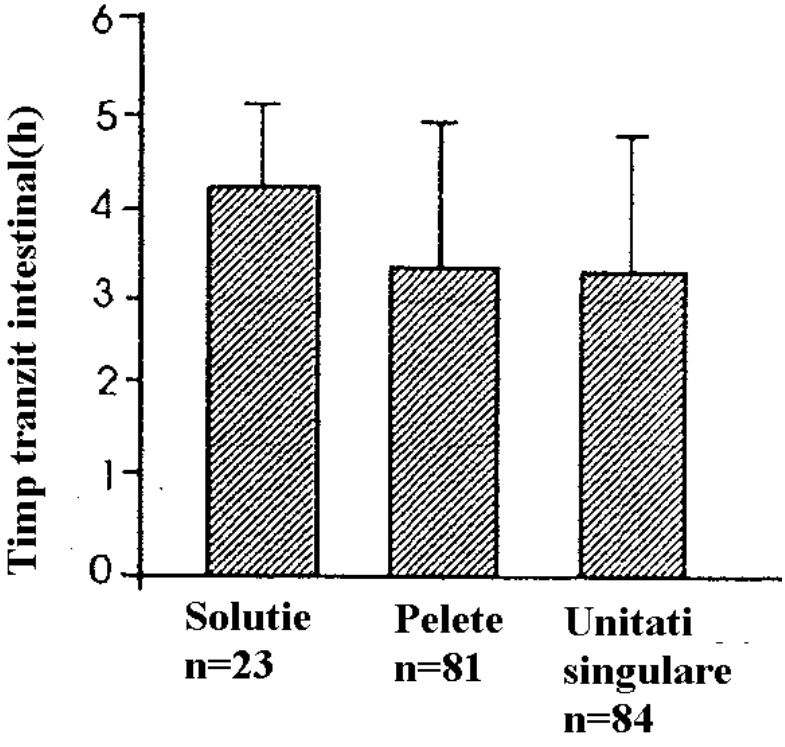


Fig.1.14 Timpul de tranzit intestinal al unor forme farmaceutice

In cazul în care absorbţia substanţelor medicamentoase are loc pe cale limfatică, aşa cum se întîmplă cu cele extrem de liposolubile, poate fi evitat primul pasaj prin ficat, deoarece limfa colectată în canalul toracic se varsă în jugulara internă, ocolind sistemul portal hepatic. Totuşi numărul medicamentelor extrem de lipofile este foarte redus, calea limfatică fiind deci de mică importanţă pentru absorbţie.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase poate avea cauze diferite: 1)alimentele influenţează absobţia; 2)unele componente nutritive din alimente pot influenţa metabolizarea medicamentelor; 3)alimentele pot modifica excreţia renala a substanţelor medicamentoase; 4)unele substanţe farmacologic active din alimente pot modifica răspunsul unor substanţe medicamentoase care se administrează concomitent.

Substanţele farmacologic active din alimente pot fi diferite: 1)alimente de origine animală sau vegetală pot conţine: 5–hidroxitriptamina (ananas, banane), 3,4–dihidroxi fenilalanina (fasole); oxalaţi (spanac,etc); tiramina (brînzeturi fermentate),etc; 2)alimente de origine marină: neurotoxine în peşti otrăvitori; 3)aditive alimentare: conservanţi, antioxidanţi, sechestranţi, tensioactivi, agenţi de maturare, coloranţi, edulcoranţi, etc; 4)contaminanţi în alimente: micotoxine, toxine bacteriene, antibiotice, pesticide, etc; 5)apa şi băuturile alcoolice şi nealcoolice: metale, xantine, alcool,etc.

Alimentele pot avea efecte fiziologice cu repercursiuni asupra absorbţiei substanţelor medicamentoase. Lichidele şi alimentele pot modifica motilitatea gastrointestinală şi viteza de evacuare gastrică. Cantităţi mici de lichide se evacuează din stomac conform unui proces cinetic de ordinul zero, dar volume mai mari (peste 250 ml) se elimină conform unei cinetici de ordinul întîi. Timpul de evacuare t1/2 este diferit printre indivizi (20–80 minute) dar este relativ constant la acelaşi subiect. Viteza de evacuare a stomacului este mai mare în prezenţă de grasimi, glucoză, dacă subiectul stă culcat pe partea dreaptă, în stari emoţionale agresive, etc.

O întîrziere a evacuării gastrice este nefavorabilă substanţelor medicamentoase care se degradează la pH acid, sau duce la încetinirea absorbţiei celor care se absorb în principal în intestin. Substanţele bazice reţinute în intestin se vor dizolva mai uşor, ceea ce va duce la o absorbţie mai rapidă după ce ajung în intestin. Eliberarea treptată a unor substanţe medicamentoase care se absorb prin transport activ în intestin favorizează o absorbţie mai completă, deoarece o evacuare rapidă ar face ca pasajul prin dreptul "ferestrei" de absorbţie să fie rapid, iar absorbţia incompletă (vit.B2).

Alimentele provoacă o creştere a secreţiilor digestive. Secreţia acidă gastrică favorizează dizolvarea substanţelor bazice, dar şi degradarea celor sensibile la pH scazut. Creşterea secreţiei biliare favorizează emulsionarea substanţelor lipofile, şi absorbţia lor, dar pot forma şi complecşi greu absorbabili (canamicina, polimixina). Creşterea cantităţii de enzime duce la degradarea unor molecule pe care le pot hidroliza.

Administrarea medicamentelor cu lichide, favorizează dezagregarea formelor solide şi dizolvarea substanţelor medicamentoase, mai ales a celor mai greu solubile.

Interacţiunile alimentelor cu medicamentele au consecinţe variate. Alimentele cresc biodisponibilitatea unor medicamente: propranolol, metoprolol, hidralazină,

hidroclorotiazidă, spironolaconă, nitrofurantoină, fenitoină, carbamazepină, litiu, dicumarol, diazepam, etc. prin rducerea acţunii iritante asupra mucoasei gastrice, prevenirea saturării absorbţiei active, etc. Alimentele reduc biodisponibilitatea unor medicamente: izoniazida, rifampicina, tetraciclina, etc. Alimentele întîrzie absorbţia unor medicamente: digoxina, paracetamol, aspirină, furosemid, cimetidină, sulfamide, etc. Lista medicamentelor cuprinse în diferite grupe se schimbă odată cu apariţia de noi studii referitoare la influenţa amimentelor asupra biodisponibilităţii.

Un numar de medicamente care a acţiune iritantă asupra mucoasei gastrice, este recomandabil să se administreze odată cu alimentele sau cu lapte (indometacina, fenitoină, fenilbutazonă, nitrofurantoina, steroizii, clorura de potasiu, aminofilina, sărurile de fier, etc. Altele, în general antibioticele, se vor administra pe stomacul gol, pentru a asigura o absorbţie mai bună: cu o oră înaintea meselor, sau după 3 ore de la luarea prînzului (cînd valoarea pH–ului stomacal este mai ridicată): ampicilina, cloxacilina, lincomicina, etc.

Uneori medicamentele se administrează cu anumite băuturi spre a uşura înghiţirea. În aceste cazuri trebuie evaluat dacă nu există riscul unor inactivări, mai ales datorită pH–ului scăzut al sucurilor sau băuturilor, spre exemplu: sucurile din fructe au un pH=2,2–4,5; berea:4–5; vinul: 2,3–3,8; laptele de vacă: 6,4–6,8; băuturile nealcoolice (cola, sifon, apă tonică):2,4–4,7. Din această cauză antibioticele instabile la pH acid nu se vor amesteca cu astfel de băuturi şi nu se vor păstra în amestec cu acestea. Valoarea timpului de înjumataţire, în minute aunor substanţe medicamentoase instabile la pH acid 1,3: meticilina: 2,3; penicilina G: 3,5; feneticilina 68; oxacilina 160; peniclina V 160; ampicilina 660 . Dacă se amestecă unul dn antibioticele următoare cu suc de portocale, seara va mai exista: penicilină 0; meticilină 0; oxacilină 7,6 %; ampicilină 53 % .

Modificarea pH–ului urinar după administrarea de alimente poate influenţa ionizarea acizilor şi bazelor slabe şi implicit eliminarea lor. Unele alimente a un caracter acid: produse animaliere (carne, ouă, brînză); vegetale (arahide, nuci); fructe (afine,prune); cereale şi derivate (pîine, macaroane,prăjituri). Un caracter alcalin au: produsele lactate (lapte, smîntînă, unt); fructe uscate (castane, migdale, nuci de cocos); vegetale (toate felurile excepţie porumb, linte); fructe (toate tipurile excepţie prune, afine). Un regim vegetarian strict sau excesiv, cronic, cu produse alcaline, ar putea duce la pacienţi care se tratează cu chinidină la intoxicaţii cu acest medicament ca urmare a alcalinizării urinii şi a scăderii eliminării sale din organism (forma neionizată, în mediu alcalin, se reabsoarbe în tubii distali).

Interacţiunile alimentelor cu medicamentele în procesul metabolizării se întîlnesc în procesele de inducţie şi inhibiţie enzimatică. Unii contaminanţi alimentari (pesticide, DDT, lindan, aldrin, dieldrin, etc) dacă ajung în organism pot determina inducţie enzimatică; în consecinţă pot micşora concentraţiile plasmatice ale fenobarbitalului, difenilhidantoinei. Alcolul poate micşora timpul de injumataţire al tolbutamidei .

Interacţiuni periculoase s–au întîlnit între medicamente şi unele substanţe farmacologic active din alimente. Administrarea de inhibitori de monoaminooxidază (pargilină, fenelzină, nialamidă, tranilcipromină, izocarboxazid) concomitent cu alimente care conţin cantităţi mari de tiramină, sau alte amine biologic active, au condus la un răspuns presor exagerat, cu crize hipertensive, hemoragii intracraniene şi chiar moarte. Astfel de

accidente, uneori mai uşoare, doar cu dureri de cap, febră, etc, s–au manifestat la ingerare de aimente cu conţinut de tiramină: brînzeturi fermentate, ficat de pui, heringi, vinuri Chianti, sau cu conţinut de DOPA (fasole). IMAO intensifică efectele aminelor biologic active endogene. Nivelele catecolaminelor cresc semnificativ şi conduc la efect hipertensiv.

In rădăcina de lemn dulce (Glycyrrhiza sp.), a cărui extract se foloseşte ca îndulcitor, există un izomer al acidului glicirinetic cu acţiune mineralocorticoidă, antidiuretică şi antiinflamatoare. În cantităţi mari poate conduce la miopatie hipopotasemică şi mioglobinurie.

Utilizarea excesivă a unui aditiv alimentar, glutamatul L–monosodic, existent în concentrate uscate pentru supe, poate conduce la dureri de cap, senzaţie de arsuri la extremităţi, presiune facială, dureri pseudoanginoase, etc ("sindromul restaurantelor chinezeşti" în care produsul se foloseşte în mod curent). Efectul pare a fi legat de o hiponatremie pasageră.

Alimentele de origine vegetală pot avea repercursiuni în terapia anticoagulantă. Produse vegetale de tipul spanac,varză, etc, pot modifica timpul d eprotrombină al unor pacienţi stabilizaţi cu o terapie anticoagulantă, datorită conţinutului bogat de vit.K al acestor vegetale.

Băuturile alcoolice pot să potenţeze sau să modifice raspunsul la unele medicamente: antihistamine, barbiturice, benzodiazepine, clorpromazină, antidepresoare triciclice, etc. Riscurile sunt mari şi în cazuri de automedicaţie cu unele psihotrope, pericolul fiind evident pentru persoane la care atenţia în timpul muncii, sau conducerea unei maşini sunt esenţiale (efect supraaditiv al alcoolului cu barbiturice, amfetamine, tranchilizante, etc). Alcoolul în asociere cu aspirina creşte riscul hemoragiilor gastrice, iar în asociere cu nitroglicerina poate conduce la hipotensiune şi colaps cardiovascular.

Dintre efectele neobişnuite la alimente se citează alergia alimentară. Se cunoaşte sensibilitatea unor persoane la fragi, căpşuni, peşte, lapte, ouă, ceapă, usturoi, cafea, mazăre, fasole, linte, etc.

Toxicitatea unor vitamine (A,D) apare în cazul unor supradozări ale acestora.

Unele alimente modifică gustul şi apetitul: griseofulvina, penicilamina, clofibratul, lincomicina, etc, fără a se cunoaşte mecanismul.

Avînd în vedere problematica complexă pe care alimentele o aduc în absorbţia şi efectul medicamentelor, este necesară o mai bună cunoaştere a principiilor de alimentare, a componenţilor alimentelor şi a interacţiunilor acestora cu medicamentele, deoarece alimentele pot determina variaţii în biodisponibilitate mai mari decît cele produse de variaţii în formulare.

Absorbţia şi procesele de transport ale substanţelor medicamentoase administrate în

tractul gastrointestinal sunt redate schematic în fig.1.15

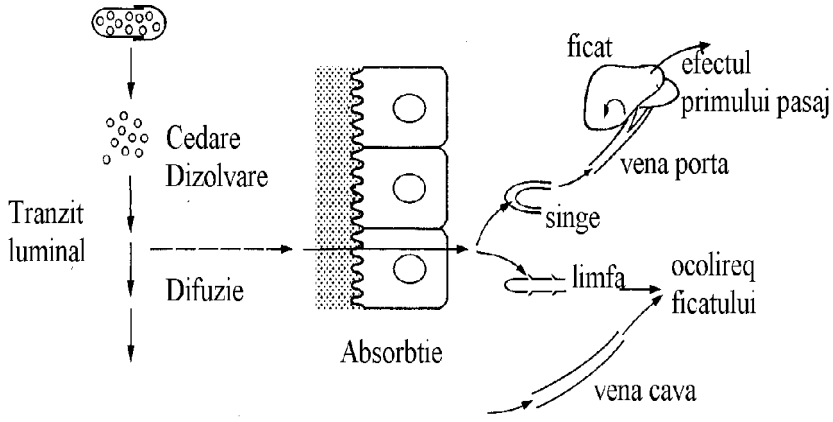


Fig.1.15 Schemă a absorbţiei substanţelor medicamentoase prin mucoasa intestinală

Absorbţia după administrarea orală depinde de diferiţi factori, aşa cum s–a arătat: evacuarea stomacală, motilitatea intestinală, suprafaţa mucoasei, degradarea substanţei medicamentoase în stomac, efectul primului pasaj hepatic. Absorbţia variază de la stomac la intestin, datorită suprafeţei mari pentru absorbţie a intestinului şi datorită debitului sanguin mare în capilarele sanguine intestinale, faţă de capilarele gastrice. Transferul substanţelor medicamentoase prin bariera epitelială celulară poate avea loc prin difuzie pasivă sau prin transport activ.

Pentru un transport pasiv permeabilitatea intrinsecă a peretelui intestinal, P_p este :

$$P_p = P_{ef} / (1 - P_{ef}/P_a)$$

unde P_{ef} este permeabilitatea efectivă şi P_a este permeabilitatea pentru apă.

Pentru mecanismul de transport mediat de un transportor, permeabilitatea peretelui Pp poate fi scrisă în termeni de preluare de către transportor J_{max}/ K_m+C_p şi de permeabilitate pasivă prin membrană, P_m:

$$Pp = (J_{max} / (K_m + C_p)) + P_m$$

unde Jmax este fluxul maxim, Km este constanta Michaelis, Pm este permeabilitatea pasivă prin membrană, Cp este concentraţia în peretele intestinal.

Permeabilitatea transportorului P_t este:

$$P_t = J_{max} / K_m$$

O problemă importantă în absorbţia gastrointestinală a medicamentelor ionizabile o constituie pH–ul mediului. Teoria pH–partiţiei consideră că absorbţia este favorizată

cind substanţa medicamentoasă este neionizată şi are un coeficient de repartiţie lipide/apă mai mare decît unitatea.

Biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase administrate pe cale orală este influenţată puternic de proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase şi ale produsului medicamentos. Formele farmaceutice administrate obisnuit pe cale orală sunt comprimate, capsule şi granule. Pe lîngă aceste forme cu cedare rapidă, imediată, există şi produse medicamentoase cu cedare prelungită, în care eliberarea substanţei medicamentoase se face gradual, pe o lungă perioadă de timp, menţinînd concentraţii plasmatice medicamentoase prelungite şi un efect prelungit. Modalităţile de retardare a elioberării din forma farmaceutică sunt legarea fizico–chimică, acoperirea cu film polimeric sau încorporarea într–o matriţă. Sistemele terapeutice reprezintă produse cu cedare controlată, cu o cinetică de ordinul zero (bazate pe principiul presiunii osmotice, etc).

In cazul sistemelor în care substanţa medicamentoasă a fost legată printr–un procedeu fizico–chimic, cedarea prelungită se realizează din săruri, complecşi greu solubili în sucurile digestive, sau prin legarea substanţelor ionizabile de răşini schimbătoare de ioni. Cinetica de cedare este de ordinul întîi, mai rar atingîndu–se şi performanţa unei cedări de ordinul zero.

Formele farmaceutice acoperite cu un film polimeric sunt comprimate, granule, pelete, acoperite cu un film insolubil dar permeabil, sau cu solubilitate dependenta de pH, sau microcapsule cu caracteristici similare. Polimerii de acoperire pot fi acetoftalatul de celuloză, care este insolubil în mediu acid dar se dizolvă la pH–ul intestinal, sau polimeri insolubili, polimeri ai acidului metacrilic, sau etilceluloza.

In cazul formelor gastrorezistente, enterosolubile, atît dizolvarea substanţei medicamentoase cît şi a filmului depind de pH. În cazul filmelor insolubile, mecanismul cedării depinde de natura filmului. În cazul membranelor insolubile mecanismul principal al difuziei este partiţia substanţei în membrană. Porozitatea şi grosimea membranei determină viteza difuziei. Cinetica de cedare este de obicei de ordinul zero.

Formele farmaceutice încorporate într–o matriţă eliberează substanţa medicamentoasă în funcţie de capacitatea matriţei de a controla cedarea. Polimerii sulubili (metilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza, etc) formează un gel în mediu apos. Difuzia substanţei medicamentoase prin gel depinde de viscozitatea gelului, iar viteza depinde de gradul de polimerizare şi raportul substanţă medicamentoasă:polimer. Se pot folosi şi materii grase digerabile (gliceride, ceruri, alcooli sau acizi graşi) ,din care substanţa medicamentoasă este cedată prin eroziunea matriţei. O altă posibilitate este de a folosi o matriţă neerodabilă, nedigerabilă (polietilena, policlorura de vinil) din care substanţa medicamentoasă este cedată prin dizolvare în lichidul care intră în porii matriţei. Cinetica de cedare este în funcţie de rădăcina patrată a timpului şi viteza de cedare este controlată de porozitate, adăugarea de excipienţi solubili, şi de raportul substanţă: excipient.

In pompele osmotice elementare, forma farmaceutică are o membrană insolubilă dar permeabilă faţă de apă. În interior se găseşte substanţa medicamentoasă şi un agent osmotic. După ce apa pătrunde în interiorul comprimatului, dizolvă conţinutul alcatuit din substanta medicamentoasa şi agentul osmotic, ceea ce determină o presiune

osmotică superioară celei din exterior, eliberarea soluţiei medicamentoase avînd loc printr–un orificiu de calibru cunoscut, în membrană. Viteza de cedare este constantă (ordinul zero). În cazul acestui procedeu, spre deosebire de celelalte descrise, cedarea nu este influenţată de variabilele fiziologice.

In concluzie, tranzitul intestinal al medicamentelor este în jur de 4 ore, mai scurt decît se credea. Deşi substanţele medicamentoase se pot absorbi în duoden, tercerea lor la acest nivel este rapidă ceea ce face ca absorbţia în acest segment să fie nesemnificativă. Intestinul subţire este locul de predilecţie pentru absorbţia cea mai însemnată a celor mai multe substanţe medicamentoase. Stagnarea medicamentelor neabsorbite în joncţiunea ileocecală este foarte variabilă. Prezenţa alimentelor determină interacţiuni cu substanţele medicamentoase, ceea ce complică fenomenul absorbţiei.

BIB LIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Davis S.S., Fara J.W.: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. Gut, 27,886–892,1986
4.Toothaker R.D., Welling P.G.: The effect of food on drug bioavailability. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol., 20,423–435,1980
5.Welling P.G.:Effect of food on bioavailability of drugs. Pharm.Int.,Jan.1980,14–18
6.Muranishi S.: Modification of intestinal absorbption of drugs by lipoidal adjuvants. Pharm.Res., nr.3,97–150, 1985
7.Wilding I.R., Coupe A.J., Davis S.S.: The role of gamma scintigraphy în oral drug delivery. Advanced Drug Deliv.Rev., 7, 87–117,1991

1.5.ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE ÎN INTESTINUL GROS ŞI LA NIVELUL RECTULUI

1.5.1.Anatomia şi fiziologia intestinului gros

Intestinul gros este ultima parte a tubului digestiv, are o lungime de cca 1,25 – 1,70 m şi este alcătuit din cec, colon şi rect (1,2).

Din punct de vedere funcţional intestinul gros are un rol mai redus în digestie şi absorbţie, aceasta limitîndu–se mai mult la păstrarea apei şi electroliţilor, şi mai important în ecacuarea reziduurilor alimentare (3). Spre deosebire de intestinul subţire, timpul de rezidenţă în intestinul gros este foarte variabil, de la cîteva ore pînă la o saptămînă. Defecarea depinde de regimul alimentar şi ambientul social. În majoritatea cazurilor aceasta are loc odată pe zi, dar se consideră normal şi cu o frecvenţă de două ori pe zi sau odată la două zile.

Administrarea pe cale rectală a medicamentelor are justificare deoarece în segmentele terminale ale intestinului există o capacitate însemnată de absorbţie. Este preferabilă în cazul unor medicamente care sunt iritante sau produc greaţă după administrare perorală, precum şi în situaţiile în care administrarea perorală este imposibilă din cauze de boală. Atunci cînd este necesar un tratament medicamentos la nivelul colonului proximal, acesta este accesibil numai prin abordarea căii perorale de administrare.

Colonul se întinde de la joncţiunea ileocecală pânâ la anus şi i se pot distinge patru segmente: ascendent, transvers, descendent şi sigmoid (fig.1.16).

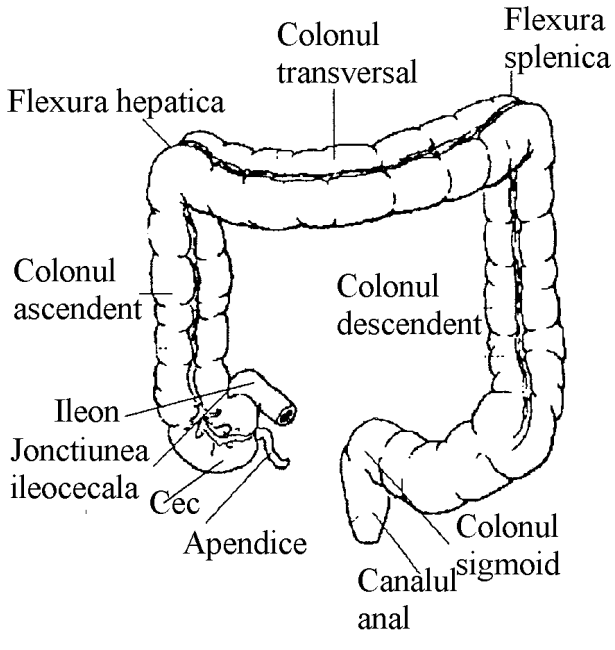


Fig.1.16 Anatomia colonului

Cecul (cecum) este prima porţiune a intestinului gros cu o lungime de cca 7–8,5 cm, avînd şi un diverticul rudimentar, lung de 6–7 cm, apendicele vermiform, un organ limfoid.

Colonul ascendent are aproximativ 20 cm lungime şi se întinde de la valvula ileocecală lînă sub ficat la unghiul sau flexura dreaptă. El este culcat pe peretele posterior al abdomenului.

Colonul transvers are peste 45 cm lungime, se întinde oblic şi puţin ascendent, de la flexura dreaptă sau hepatică la flexura stîngă sau splenică a colonului, urmînd curbura mare a stomacului.

Colonul descendent de cca 30 cm lungime, începe de la flexura splenică şi ţine pînă în fosa iliacă stîngă dincolo de care se continuă cu colonul sigmoid.

Colonul sigmoid continuă colonul descendent şi se deosebeşte de acesta prin faptul că este mobil, intraperitoneal. Forma să aminteşte de forma literei greceşti sigma. Are o lungime de cca 40 cm.

Rectul este ultima parte a intestinului gros şi se întinde din dreptul vertebrei a treia sacrale unde se continuă cu colonul sigmoid, şi pînă la anus, avînd o lungime de cca 12 cm. Are două porţiuni, una superioară sau pelviană numită şi ampula rectală şi una inferioară sau perineală, de calibru mai mic, numită şi canalul anal (cca 3 cm), la nivelul căruia se identifică sfincterele anale.

Peretele colonului are patru straturi: seroasa, musculara externă, submucoasa şi mucoasa.

Mucoasa colonului are trei straturi: muscular, lamina propria şi epiteliul. Mucoasa musculară este un strat de muşchi netezi. Lamina propria oferă suportul structural pentru epiteliu şi vase sanguine şi limfatice, conţinînd limfocite T, macrofage, noduli limfatici. Epiteliul constă dintr–un singur strat de celule care delimiteaza lumenul colonului şi care prezintă numeroase şanţuri. Are celule cu rol absorbtiv şi secretor. Mucusul reduce frecarea între suprafaţa mucoasei şi conţinutul luminal semisolid.

Deşi în intestinul subţire nu există vili, mucoasa prezintă plici semicirculare, care alături de microvilii celulelor epiteliale absorbtive servesc la creşterea mărimii suprafeţei colonului de 10 – 15 ori faţă de cea a unui simplu cilindru de dimensiuni similare.

În regiunea canalului anal epiteliul cilindric se prelungeşte în sinusurile anale iar la nivelul coloanelor este înlocuit de un epiteliu pavimentos.

Vascularizaţia colonului şi a rectului superior se realizează din arterele mezenterice superioară şi inferioară (fig.1.17)

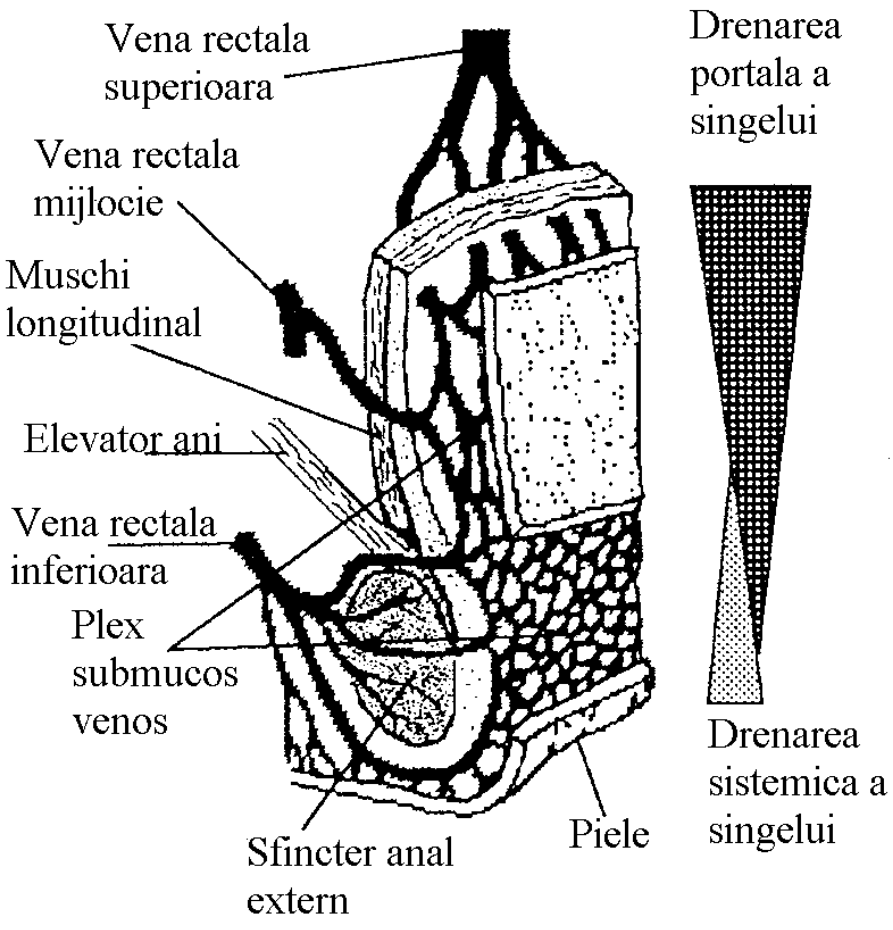


Fig.1.17 Irigaţia sanguină a rectului

Sîngele venos este drenat în vena portă prin vena mezenterică superioară şi vena mezenterică inferioară. În acest fel substanţele medicamentoase absorbite în colon şi rectul superior ajung prin vena portă în ficat unde pot suferi efectul primului pasaj hepatic. Porţiunea mijlocie şi inferioară a rectului au vene care drenează sîngele spre vena cavă inferioară, prin vena iliacă internă şi prezintă particularitatea că ocolesc ficatul, evitînd astfel efectul primului pasaj hepatic. Acest fapt nu este însă complet evitat datorită anastomozelor dintre teritoriile venoase, anastomoze porto–cave.

Limfaticele intestinului gros drenează limfa spre ganglionii mezocolici şi mezenterici şi mai departe spre trunchiul intestinal.

Mediul colonului are anumite particularităţi.

Valoarea pH–ului în lumenul colonului este cca 6,4 în colonul drept, 6,6 în colonul transversal şi 7–8 în colonul descendent. Alimentatia şi starea de boală pot influenţa valorile de pH în colonul drept şi stîng. Modificarea pH–ului poate influenţa biodisponibilitatea medicamentelor destinate tratamentului colonului proximal, pentru care se folosesc de obicei medicamente cu înveliş enterosolubil.

La nivelul colonului există o floră microbiană aerobă şi anaerobă cu cca 400 specii diferite. Cele mai importante bacterii anaerobe sut Bacteroides sp. şi Bifidobacterium, iar dintre cele aerobe Escherichia coli, enterococi şi Lactobacillus. Locul cel mai important al activităţii bacteriene este cecul unde bacteriile anaerobe acţionează asupra unui substrat lichid.

Bacteriile sunt responsabile de fermentarea fibrelor alimentare şi a poliglucidelor mucusului la acizi cu lanţ scurt (acetic, propionic, butiric) care se pot absorbi, sau aciditatea celor care rămîn este neutralizată de bicarbonatul secretat în lumen.

Bacteriile din colon posedă lipaze care pot hidroliza trigliceride, sau enzime care metabolizează acizii graşi. Forma lor hidroxilată stimulează secreţia apei şi electroliţilor favorizînd diareea.

La nivelul colonului are loc absorbţia ionilor de sodiu, clor şi a apei din lumen, prin schimb cu ionii bicarbonat şi potasiu. Absorbţia sodiului este un proces activ prin membrana apicală a celulelor epiteliale prin canalele umplute cu apă. Pompa de schimb sodiu–potasiu în membrana baso–laterală a membranei celulelor epiteliale deplasează sodiul împotriva gradientului de concentraţie în spaţiul intercelular. Aceasta creează un gradient osmotic care determină deplasarea apei din lumen prin celulele epiteliale şi prin joncţiunime strânse dintre celulele epiteliale, în spaţiile intercelulare.

Zilnic, la un adult aproximativ 10 mEq potasiu intră în colon iar 5–15 mEq se pierd în materiile fecale. Concentraţii în lumen sub 15 mEq determină secreţia potasiului în colon.

Mucusul colonic conţine mucină, sulfatată, gradul de sulfatare fiind mai intens în colonul distal şi mai redus în colonul proximal. Un grad redus de sulfatare în anumite boli (colită ulcerativă, boala Crohn) modifică proprietăţile mucinei care devine mai susceptibilă atacului enzimelor bacteriene.

Inervaţia colonului este dată de fibre simpatice şi parasimpatice care ajung la peretele intestinal, de regulă pe calea vaselor, prin aşa numitele plexuri perivasculare. Fibrele parasimpatice ale rectului, colonului sigmoid şi descendent aparţin parasimpaticului pelvian. În peretele intestinal fibrele vegetative formează plexul mienteric din tunica musculară şi plexul submucos. Inervaţia parasimpatică a colonului este făcută prin vag colonului proximal şi nervii pelvici colonului distal, în timp ce inervaţia simpatică este oferită prin nervii splancnici şi lombari care inervează colonul proximal, respectiv distal. Stimularea vagală iniţiază contracţii de segmentare în colonul proximal, în timp ce stimularea nervului pelvic produce contracţii tonice propulsive în colonul distal. Stimularea fie a nervilor splancnici sau lombari simpatici, produce relaxarea muşchilor colonului.

Schimbările în potenţialul electric al muşchilor netezi sunt legate de motilitatea gastrointestinală. În colon există două feluri de activitate electrică: activitatea undei lente, care asigură o mai completă absorbţie, şi potenţiale de vîrf de lungă sau scurtă durată care iniţiază contracţii colonice ce cresc tranzitul luminal.

Activitatea mecanică în colon este caracterizată prin contracţii propulsive, peristaltice, de deplasare a conţinutului luminal, datorate muşchilor longitudinali şi activitate de

segmentare sau amestecare, care constă în contracţii efectuate de muşchii circulari . Activitatea predominantă este cea de segmentare, cea propulsoare fiind mai puţin frecventă (de 3–4 ori pe zi).

1.5.2.Tranzitul mdicamentelor

Tranzitul intestinal este extrem de variabil în timp, atît între indivizi cît şi la acelaşi individ, variind între 0,5 şi 5 zile, cea mai mare variabilitate fiind determinată de tranzitul colonic.

Tranzitul prin colon a unor forme farmaceutice unitare (capsule) administrate pe stomacul gol, dimineaţa, a fost de 3,6 ore în colonul ascendent şi de 6 ore în colonul transversal. Administrate seara, pe stomacul gol, au avut un tranzit în colonul ascendent de 9 ore, iar în colonul transversal de 11 ore. Administrarea dozelor unitare cu un prînz uşor a durat în colonul ascendent 2,5 ore, iar după un prînz consistent, durata a fost de 5 ore. Variabilitatea datelor este mare. În general tranzitul colonic este mai lent seara decît dimineaţa (2).

Administrarea de unităţi multiple medicamentoase (pelete) de dimensiuni între 0,5 – 1,8 mm a avut o distribuţie şi un tranzit prelungit în diferite porţiuni ale colonului (4,5)(fig. 1.18)

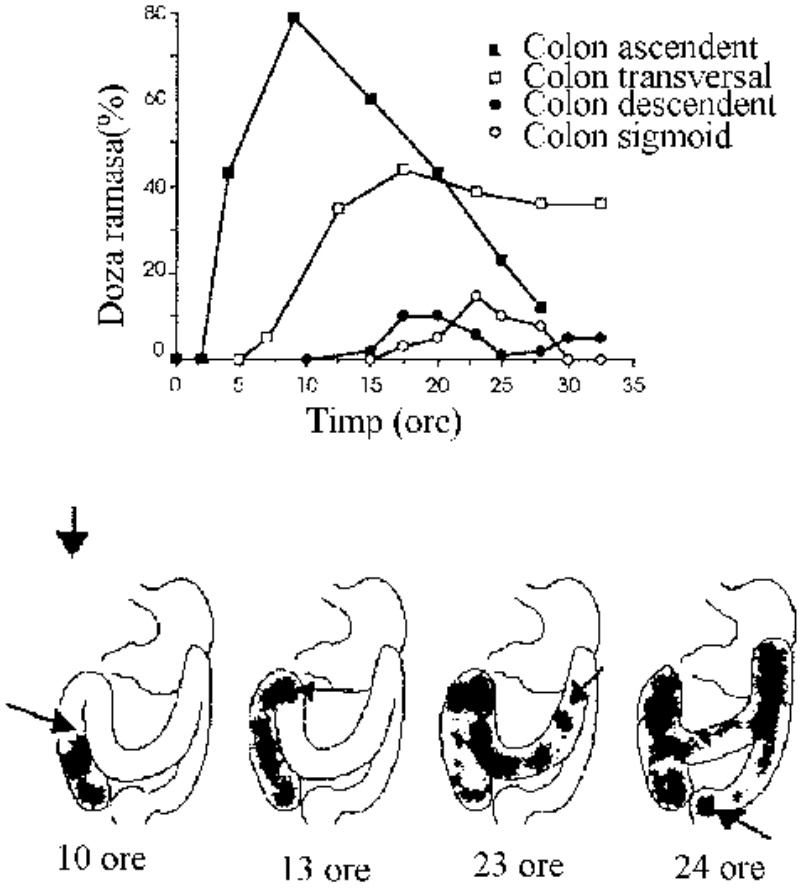


Fig.1.18 Distribuţia peletelor în colon

După mîncare există o creştere a activităţii pulsatile şi contractile în colon, care depinde mai ales de valoarea calorică a prînzului. Grăsimile determină o stimulare mai însemnată decît glucidele sau proteinele. Raspunsul colonului la alimente se numeşte reflexul gastrocolic. Motilitatea colonului timp de pînă la 4 ore postprandial este de segmentare. Deci ingerarea de alimente nu are efect supra deplasării medicamentelor în colon pînă la 4 ore după mîncare.

Alimentele şi în mod particular fibrele alimentare joacă un rol important în absorbţia substanţelor medicamentoase în colon. Indivizii care au o alimentaţie vegetariană prezintă o absorbţie diferită a medicamentelor decît cei cu o alimentaţie săracă în fibre. Fibrele stimulează dezvoltarea mucoasei. Totuşi ele micşorează timpul de tranzit gastrointestinal. Studii scintigrafice la vegetarieni au arătat o durată a tranzitului unei doze unitare de la gură la anus de 6 ore, iar la unii subiecţi chiar mai puţin. Aceasta atrage atenţia asupra faptului că medicamentele cu cedare prelungită nu pot să–şi manifeste întregul efect datorită unei eliminări mai rapide.

1.5.3.Cedarea şi absorbţia substanţelor medicamentoase

Dintre toate segmentele colonului, doar în colonul ascendent există condiţii favorabile pentru absorbţia substanţelor medicamentoase. Acest fapt este determinat de creşterea treptată a consistenţei materiilor fecale după flexura hepatică, ceea ce conduce la creşterea viscozităţii conţinutului luminal şi creşterea dificultăţii difuziei substanţelor medicamentoase către membrana absorbantă.

Pe de altă parte absorbţia este limitată şi de reducerea mărimii suprafeţei absorbante, volumul redus al lichidului necesar dizolvării acestora, şi permeabilităţii reduse a epiteliului colonului faţă de substanţele medicamentoase polare.
ÎIn general se poatr considera că absorbţia celor mai multe substanţe medicamentoase din colon este mai mică decît din intestinul subţire.

Tratamentul unor afecţiuni la nivelul colonului proximal nu se poate realiza prin aministrarea medicamentelor pe cale rectală. Chiar după administrarea unor clisme rectale medicamentoase, doar o foarte mică fracţie din medicament ajunge la acest nivel. Pe de altă parte, administrarea perorală a medicamentelor trebuie să asigure ca acestea să ajungă în cec de unde să înceapă eliberarea substanţei medicamentoase. Dacă eliberarea acesteia se face prematur, ea va fi absorbită în intestinul subţire şi nu va mai ajunge în colon. în acest scop se folosesc polimeri enterosolubili pentru acoperirea formelor farmaceutice solide de uz oral, care, printr–un control al timpului de dizolvare, vor putea elibera substanţa medicamentoasă în colonul ascendent.

După eliberarea substanţei medicamentoase în lumenul colonului, ea poate suferi un proces de metabolizare din partea enzimelor bacteriene. Acest proces poate determina fie inactivarea unor substanţe medicamentoase originare, fie activarea altora. Spre exemplu sulfasalazina se foloseşte în tratamentul unor afecţiuni ale colonului tocmai prin formarea compusului activ ca urmare a acţiunii bacteriilor din colon.

O posibilitate crescută de eficienţă a tratamentului colonului o reprezintă folosirea de sisteme farmaceutice multiparticulate, minisfere (pelete), care suferă o răspîndire largă în colon, spre deosebire de formele unitare, care sunt rapid propulsate. Deci, o optimizare a transportului medicamentului către colonul proximal, poate fi realizată cu microsfere medicamentoase care rămîn intacte în primele aproximativ 5 ore după administrarea peroralã la subiecţi, pe stomacul gol. În acest timp ale vor fi evacuate din stomac şi vor tranzita intestinul subţire. Ulterior ele pot elibera substanţa medicamentoasă în colonul ascendent şi transversal, pe durata următoarelor 10–12 ore. Această durată este suficientă pentru cedarea unor concentraţii terapeutice. Prelungirea timpului de eliberare nu aduce avantaje suplimentare, datorită stagnării materialului de consistenţă crescută şi a unei difuzii încetinite.

Terapia colonului, articole cu tematică specifică, de adăugat

1.5.4.Administrarea rectală

Administrarea pe cale rectală a medicamentelor este justificată în cazul unor pacienţi în stare de inconştienţă, a unor afecţiuni la nivelul porţiunii superioare a tractului gastrointestinal care influenţează absorbţia, în cazul unor medicamente cu gust sau miros neplăcut sau iritante ale mucoasei gastrice, sau a celor care suferă o degradare în mediul acid stomacal. În plus, prin administrarea rectală este posibilă o reducere a efectului primului pasaj hepatic în cazul substanţelor medicamentoase absorbite după administrare peroralã şi metabolizate la prima trecere prin ficat.

Tratamentul colonului prin administrare rectală de medicamente este posibilă numai dacă acestea sunt dispersate eficient, caz în care putem realiza un tratament al zonelor distale de la flexura hepatică. În acest scop sunt utile microclismele medicamentoase (eneme) sau spume medicamentoase aplicate rectal (6)(fig. 4)

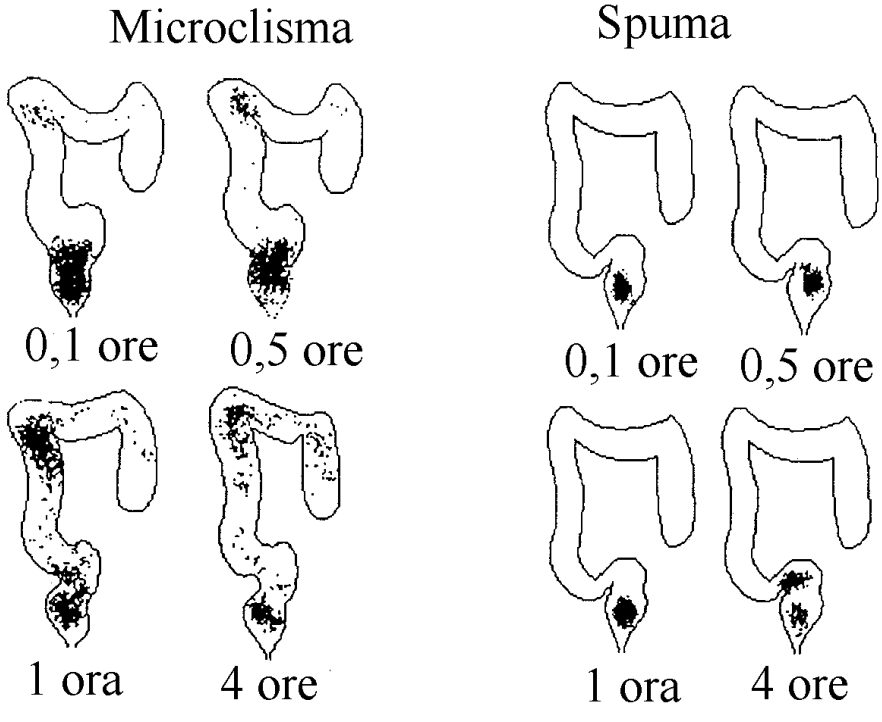


Fig.1.19 Dispersarea unei microclisme şi a unei spume (aerosol) după administrare rectală

ÎIn general dispersarea medicamentului aplicat rectal este destul de mică, iar în cazul supozitoarelor aceasta nu depăşeşte o arie ce se întinde în rect pe o distanţă de cca 8–10 cm.

Medicamentele administrate rectal sunt supozitoare reparate în unt de cacao sau gliceride semisintetice lipofile, supozitoare preparate în amestecuri de polietilenglicoli şi microclisme cu soluţii sau suspensii apoase, în volume de 5–20 ml. Supozitoarele pot fi utilizate pentru tratamente de lungă durată în boli cum sunt hipertensiunea, astmul, anemia, etc. Se folosesc de asemenea în tratamentul post–operator al durerilor sau în dureri maligne (7,8,9).

În cazul supozitoarelor cu excipienţi lipofili, substanţele medicamentoase pot fi suspendate sau dizolvate în excipient. Dacă substanţa medicamentoasă este solubilă în apă, cedarea să se face uşor din masa excipientului topit la temperatura corpului, în mucusul rectal. Dacă substanţa medicamentoasă este greu solubilă în apă, dizolvarea să în lichidul este favorizată de creşterea gradului de dispersie. Deci cedarea în mucusul rectal (M_{apa}) este determinată de cantitatea substanţei medicamentoase în excipient ($M_{excipient}$), volumul excipientului topit ($V_{excipient}/V_{apă}$) şi coeficientul de repartiţie ulei/apă al substanţei medicamentoase (K) (7):

$$Mapa = M_{excipient} / K \cdot (V_{excipient}/V_{apa})$$

Dacă viteza de transfer din faza lipofilă în cea apoasă este mică în comparaţie cu viteza de absorbţie, transferul din excipient este etapa limitantă de viteza a absorbţiei. Dacă substanţa este solubilă în excipient, va fi cedată greu mediului apos faţă de substanţele medicamentoase care au o solubilitate redusă în excipient. Pentru absorbţia pasivă este nevoie de concentraţii mari în mucoasa rectală. De aceea se recomandă excipienţi lipofili pentru substanţe medicamentoase solubile în apă, şi baze hidrofile pentru substanţe medicamentoase greu solubile în apă. În aceste condiţii o substanţă medicamentoasă solubilă în apă, un acid slab (barbituric) sub forma sării solubile, poate reliza o absorbţie mai rapidă decît forma să neionizată .

Cercetări recente au dovedit posibilitatea unei absorbţii rectale bune în diferite cazuri. Astfel, morfina, 6–mercaptopurina şi salbutamolul au dovedit o absorbţie corespunzătoare, comparativ cu administrarea perorală, prin evitarea cel puţin parţială a efectului primului pasaj hepatic. Biodisponibilitatea morfinei administrată rectal a fost cu 30 % mai mare decît după administrare perorală(10). În general fracţia substanţei medicamentoase administrată rectal care scapă de efectul primului pasaj hepatic, poate fi între 50–60% .

Alteori biodisponibilitatea rectală a unor substanţe medicamentoase greu absorbabile pe cale rectală s–a mărit prin asociere cu substanţe ajutătoare promotoare ale absorbţiei: micele mixte de monooleină–taurocolat; 5–metoxisalicilat; acid lauric; glicocolat de sodiu; etc. Concentraţia bleomicinei (solubilă în apă, greu absorbabilă) a crescut de 10 ori la asociere cu monooleină–taurocolat; cefmetazolul sodic şi cefoxitina sodică au atins niveluri plasmatice asemanatoare celor obţinute după administrare i.v., după administrare rectală în asociere cu 5–metoxisalicilat de sodiu; 5–metoxisalicilatul a

crescut absorbţia insulinei, acidul lauric pe cea a proptranololului, glicocolatul de sodiu a crescut absorbţia eritropoietinei, etc.

Nifedipina în baze de supozitor constituite din polietilenglicoli s–a absorbit rapid, realizînd concentraţii plasmatice utile în tratament de urgenţă antihipertensiv (11). În alte situaţii s–au realizat supozitoare cu efect prelungit: diclofenac sodic în excipient semisintetic lipofil, zidovudina într–o trigliceridă, ondansteronua, s–au dovedit preparate sub formă de supozitoare, cu acţiune prelungită, pentru acţiune antiinflamatoare, sindrom asociat HIV, respectiv antivomitiv în chimioterapia anticanceroasă.

Supozitoarele s–au administrat pentru anumite indicaţii terapeutice, cu rezultate corespunzătoare. Astfel, metronidazolul a avut o biodisponibilitate de 80% faţă de doza administrată peroral, cu utilitate în infecţii cu germeni anaerobi, sau tratament sistemic al infecţiilor cu Trichomonas; metadona a prezentat o absorbţie rectală de 80% din soluţie apoasă (microclismă); rezultate bune s–au obţinut cu supozitoare cu corticosteroizi, cu tegafur, cu buprenorfină, etc (7). Biodisponibilitate corespunzătoare la subiecţi umani s–a constatat în cazul metronidazolului şi nifedipinei administrare pe cale rectală (12–15).

Starea de boală la nivelul intestinului, poate influenţa absorbţia din colon a substanţelor medicamentoase. Diareea produce schimbări în conţinutul de electroliţi ai lumenului colonului, ceea ce duce la modificarea pH–ului şi a absorbţiei. Diareea scade durata tranzitului ceea ce conduce la diminuarea absorbţiei. O scădere a duratei tranzitului este defavorabilă efectului complet al medicamentelor cu cedare prelungită.

Studiile privind absorbţia rectală a substanţelor medicamentoase au arătat că administrarea pe această cale este o alternativă practică faţă de calea orală, aşa cum este cazul anticonvulsivantelor, analgezicelor narcotice şi nenarcotice, a teofilinei, antiemeticelor şi unor substanţe antibacteriene sau a celor folosite pentru anestezie la copii. În anumite cazuri poate reprezenta o cale de alternativă a căii intravenoase sau a altor căi parenterale de administrare a medicamentelor. Concluziile unor astfel de studii se vor prezenta în continuare(16).

Viteza şi mărimea absorbţiei rectale sunt adeseori mai mici decît după administrare orală, posibil datorită suprafeţei mai mici pentru absorbţie. Pe de altă parte şi formularea medicamentelor rectale (natura bazei de supozitor, compoziţia microclismelor, etc) are o influenţă asupra profilului concentraţiilor medicamentoase plasmatice. Această relaţie între formulare şi biodisponibilitate s–a demonstrat clar pentru diazepam, paracetamol, indometacină, metadonă, diflunisal. Administrarea concomitentă a unor acceleratori (promotori) ai absorbţiei reprezintă o altă abordare pentru modificarea absorbţiei rectale, deşi în acest sens mai sunt necesare studii atît în privinţa eficienţei cît şi a siguranţei.

In cazul anumitor substanţe medicamentoase mărimea absorbţiei rectale a fost mai mare decît după administrare orală, fapt determinat parţial de evitarea efectului primului pasaj hepatic după administrarea rectală. Acest fenomen s–a constatat în cazul morfinei (fig.1.20), metoclopramidei, ergotaminei, lidocainei şi propranololului.

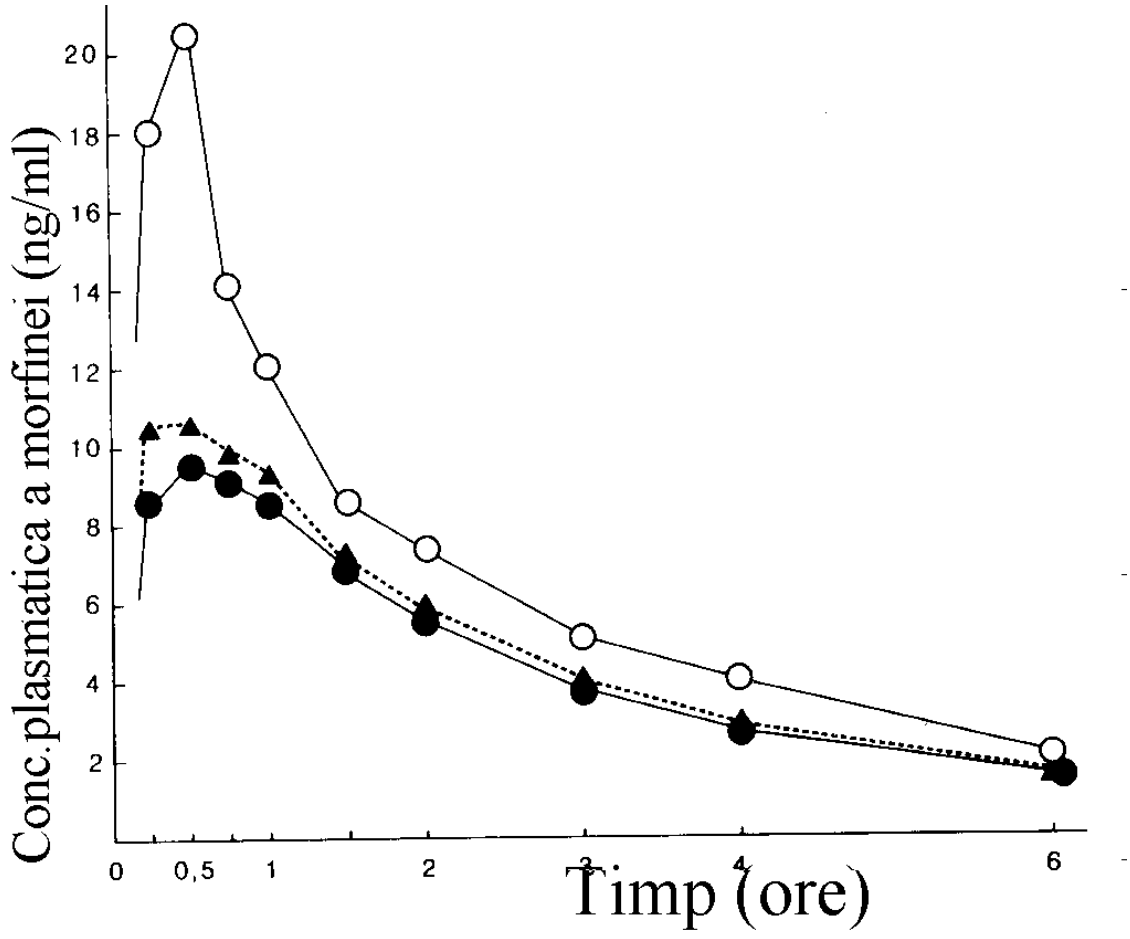


Fig.1.20 Concentratia plasmatica a morfinei dupa administrare rectala şi orala a unei doze de 10 mg la un voluntar (♦100 ml oral; • 5 ml rectal, pH= 4,5; 0 5 ml rectal, pH 7,4) (20)

Administrarea unor substanţe medicamentoase cu sisteme cu cedare controlată cum sunt pompele osmotice, sau unele hidrogeluri, poate fi o modalitate de a îmbunătăţi profilul concentraţiilor medicamentoase plasmatice. Mărimea efectului primului pasaj hepatic poate fi influenţată (în cazul lidocainei), dependent de locul administrării în rect. Viteza de cedare poate determina acţiunea sistemică şi efectele secundare (nifedipina) şi poate influenţa absorbţia prin prezenţa locală a unor promotori ai absorbţiei administraţi concomitent (cefoxitina).

S–au făcut progrese în evaluarea acţiunii iritante locale prin administrarea rectală a medicamentelor. Medicaţia pe termen lung cu ergotamină sau acid acetilsalicilic, pe cale rectală, poate provoca ulceraţii, uneri chiar după o singură administrare. De aceea formularea trebuie să aibe în vedere şi acest aspect al terapiei pe cale rectală.

S–au efectuat studii în care s–a comparat eficienţa clinică a terapiei rectale şi valoarea căii rectale ca o alternativă a căii parenterale de administrare, în cazul diazepamului, midazolamului, morfinei şi diclofenacului. Sunt necesare în acest sens studii pentru optimizarea formulărior rectale. De asemenea s–a demonstrat aplicabilitatea unor sisteme osmotice în studii farmacocinetice şi farmacodinamice precum şi a unor

particularităţi de formulare a sistemelor cu cedare controlată administrate pe cale rectală.

In concluzie, tratamentul medicamentos al colonului proximal se poate efectua în mod corespunzător prin folosirea unor forme farmaceutice sub formă de microparticule a căror cedare a substanţei medicamentoase să aibe loc doar începînd cu cecul. Tratamentul pe cale rectaă al unor afecţiuni sistemice este posibil cu numeroase substanţe medicamentoase dacă formularea acestora ţine seama de proprietăţile fizico–chimice le acestora, ale excipienţilor utilizaţi şi a factorilor locali fiziologici.

BIBLIOGRAFIA

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Baciu I.: Fiziologie, Editura Didactica şi Pedagogica, Bucuresti, 1977
4.Hardy J.G., Wilson C.G., Wood E.: Drug delivery to the proximal colon. J.Pharm. 37,874–877,1985
5.Hardy J.G., Lee S.W., Clarck A.G., Reynolds J.R.: Enema volume and spreading. Int.J.Pharm., 32,85–90,1986
6.Hardy J.G., Feely L.C., Wood E., Davis S.S.: The application of gamma scintigraphy for the evaluation of the relative spreading of suppository bases on rectal hard gelatin capsules.Int;J;Pharm., 38,103–108,1987
7.Hermann T.W.: Recent research on bioavailability of drugs from suppositories. Int.J.Pharm., 123,1_11,1995
8.Jaminet F.:Biopharmaceutical aspects of suppository formulation. În Guillot B.RN, Lombard A.P.(eds.), The Suppository, Maloine, Paris, 1973
9.Glas B., De Blaey C.J.(Eds.): Proceedings of the Symposium on the Advances and Problems Encountered în Rectal Therapy. J.R.Prous, Barcelona, 1984
10.Jonsson T., Christiansen B.C. et al.: The bioavailability of rectally adminisqtered morphine. Pharmacol.Toxicol., 62,203–205,1988
11.Kurosawa N., Owada E., et al.: Bioavailability of nifedipine suppository în healthy subjects. Int.J.Pharm., 27,81–88,1985
12.Leucuta S.E., Domşa Bologa L.: Studiu farmacocinetic şi clinic privind acţiunea metronidazolului administrat pe cale rectală. Obstetrică şi Ginecologie, 35,275–280,1987
13.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Mocan A., Bugnariu S., Făgărăşan E.: Biodisponibilitatea nifedipinei administrată sub formă de supozitoare.Farmacia, 37,175–182,1989
14.Leucuta S.E., Pop R.D., Cardan E., Baloescu C., Grasu A., Leoveanu O.: Biodisponibilitatea metronidazolului din supozitoare. Practica farmaceutică, C–da 8536, 1985
15.Leucuta S.E., Pop R.D., Cardan E.: Biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecti umani. Farmacia, 33, 7–14,1985
16. Hoogdalem E.J., De Boer A.G., Breimer D.D.: Pharmacokinetics of rectal drug administration .PartI, Part II. Clin.Pharmacokin., 21, 11–26, 1991; 21, 110–128,1991
17.Moes A.J.: Suppositories formulation and drug release. Boll.Chim.Farm., 128, 5–12, 1989

18.Moolenar F.:Biopharmaceutics of rectal administration of drugs în man. Thesis, Groningen, 1979
18.Iwamoto K., Watanabe J.: Avoidance o first–pass metabolism of propranolol after rectal administration as a function of the absorption site. Pharm.Res., 1985,53–54
19.Wood E.,Wilson C.G., Hardy J.G.: The spreading of foam and solution enemas. Int.J.Pharm., 25,191–197,1985
20.Moolenar F. et al.: Drastic Improvement în the rectal absorption profile of morphine în man. Eur.J.Clin.Pharmacol., 29,119-121,1985

1.6.ABSORBŢIA PRIN PIELE

Pielea este organul cel mai extins al corpului care acoperă o suprafaţă de aproape 2 m^2 şi care primeşte cca o treime din circulaţia sanguină. Pe acest organ se aplică preparate dermatologice cu acţiune locală, dar şi destinate unei acţiuni sistemice. La nivelul pielei se pot identifica diferite zone terapeutice ţintă, pentru care se realizează formulari cu proprietăţi diferenţiate.

1.6.1.Structura pielei

Structura pielei este adaptată funcţiilor pe care le îndeplineşte (1,2). Pe lîngă rolul de înveliş al ţesuturilor, pielea are rol de protecţie faţă de agenţii fizici, chimici şi microbieni; organ de excreţie prin secreţia sudorală; organ cu funcţie în termoreglare; funcţii hemodinamice; funcţii metabolice, etc. Pielea este alcătuită din trei straturi anatomice: epidermul, dermul şi stratul subcutanat (fig.1.21).

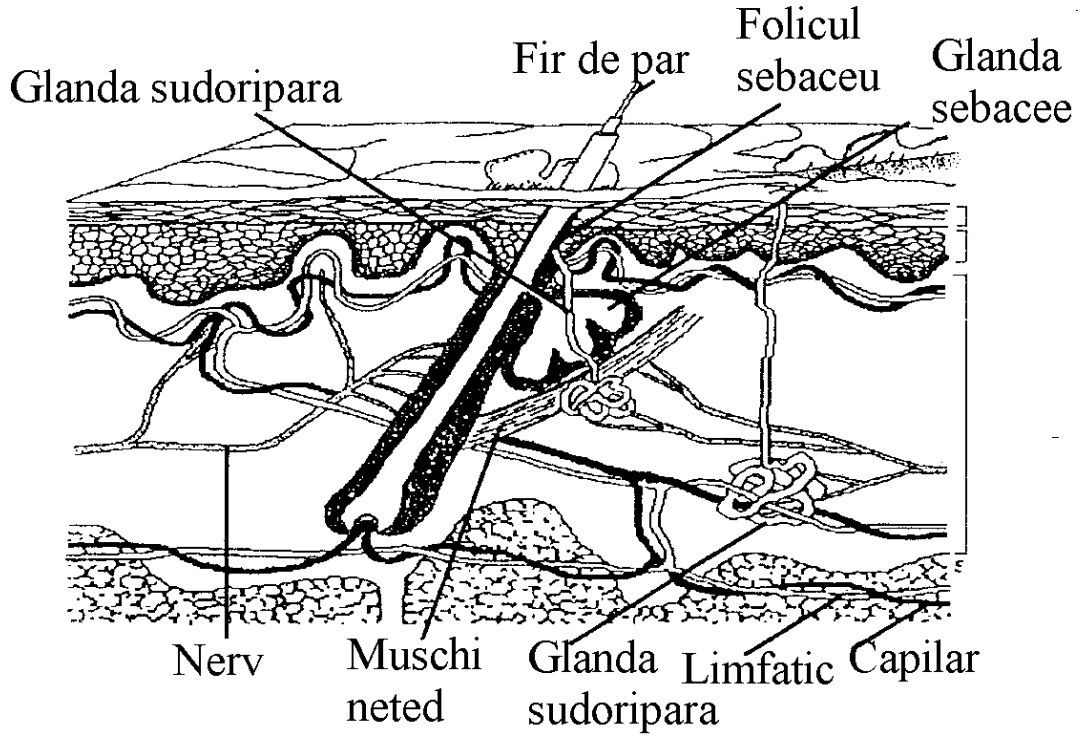


Fig.1.21 Structura pielei

Epidermul este un strat alcătuit din mai multe rînduri de celule. Stratul superficial este stratul cornos, care se descuamează spre exterior, iar la bază există un strat bazal sau generator, alcatuit dintr–un singur rînd de celule care se multiplică, la acest nivel luînd naştere celulele de înlocuire ale celorlalte straturi. Deasupra stratului bazal există un strat de celule poliedrice, stratul spinos, deasupra căruia se găseşte stratul granulos, peste care este situat stratul lucid.

Stratul cornos este alcătuit din celule cheratinizate, moarte. Turnoverul celulelor acestui strat cu origine în stratul germinativ, este de 12–14 zile. În acest timp are loc sinteza în celule a unui material proteic numit cheratină, cînd celula începe să moară. Viaţa celulelor cheratinizate este de 2–3 saptămîni. În compoziţia stratului cornos intră pe lîngă cheratină, lipide, poliglucide şi apă. Apa difuzează din straturile inferioare (perspiraţie), cu un debit de 2–4 ml/oră/m^2.Apa şi lipidele conferă stratului cornos elasticitate.

Epidermul constituie o barieră faţă de apă, electroliţi şi elemente nutritive din organism, dar totodată şi faţă de apă şi substanţe străine din mediul înconjurător. Epidermul îmbolnăvit, lezat sau îndepărtat permite difuzia moleculelor hidrofile într–o masură semnificativ mai mare decît pielea intactă.

Dermul sau corionul este stratul dispus sub epiderm, mai gros şi format din ţesut conjunctiv. Este alcătuit din două straturi: a)stratul papilar superficial, spre membrana bazală, format din ţesut conjunctiv, fibroblaşti, melanoblaşti, fibre elastice şi de reticulină, capilare sanguine şi receptori nervoşi; b)stratul reticular sau profund care continuă ţesutul conjunctiv al stratului precedent, este bogat în fascicule de fibre colagene şi lame elastice care dau rezistenţa pielei. Dermul conţine glande sebacee, canale de excreţie ale glandelor sudoripare, partea dinspre suprafaţă a foliculilor ploşi, reţeaua vasculară şi receptori nervoşi.

Stratul subcutanat sau hipodermul este format din ţesut conjunctiv lax, bogat în celule adipoase. Acestea formează paniculul adipos cu grosimi variabile în funcţie de localizare şi sex. Paniculul adipos are rol în termoreglare. În stratul subcutanat se află partea secretorie a glandelor sudoripare, partea profundă a foliculilor piloşi, reţeaua vasculară subcutanată, nervii cutanaţi şi receptorii nervoşi.

Aportul sanguin are loc în derm. În ţesutul subcutanat se găseşte plexul arterial şi venos, care limentează şi foliculii piloşi şi diferite glande. O altă reţea de capilare se găseşte în regiunea sub–papilară a dermului. Capilarele nu intră în epiderm, dar ajung pînă la 150–200 μm de suprafaţa externă a pielei. Fluxul sanguin la om este de cca 2,5 ml/min/100 g dar poate ajunge în degete la 100 ml/min/100 g.

Glandele pielei sunt reprezentate de glandele sudoripare, glandele sebacee anexate părului şi glanda mamară.

Glandele sudoripare sunt tubuloase, cu partea secretorie în formă de tub încolăcit (glomerul secretor) situată în stratul subcutanat sau în stratul profund al dermului. în corp sunt cca 3 milioane astfel de glande. Secreţia lor conţine 99% apă şi alţi componenţi minori, are un pH de aproximativ 5.

Glandele sebacee anexate rădăcinii părului sunt de tip acinos, situate în derm, cu dimensiuni 0,2–2 mm. Produsul de secreţie, sebum, se elimină la rădăcina părului şi suprafaţa pielei printr–un canal excretor scurt.Sebumul conţine trigliceride, esteri graşi, scualen, esteri de colesterol şi colesterol. Lipidele menţin un pH de cca 5 la suprafaţa pielei.

Părul este alcătuit didntr–o parte profundă sau rădăcina părului care se termină cu o parte umflată numită bulb şi din tulpină. Anexele părului sunt glandele sebacee şi muşchiul erector al părului.

Pielea conţine puţină umiditate la suprafaţă, iar pH–ul este între 4,2–5,6. Straturile inferioare ale epidermului conţin pînă la 70% apă iar pH–ul creşte treptat spre 7,1–7,3. Această "manta acidă" provine din acidul lactic şi aminoacizii carboxilici din secreţia sudorală amestecată cu secreţia sebacee. Acizii cu lanţ scurt (propionic, butiric, caproic sau caprilic) au acţiune fungistatică şi bacteriostatică, probabil datorită pH–ului coborît pe care îl produc.

1.6.2.Traversarea pielei de către substanţele medicamentoase

Aplicarea medicamentelor pe piele urmăreşte atingerea diferitelor regiuni ale acesteia, sau absorbţia percutanată avînd ca obiectiv concentraţii terapeutice sistemice (3–10).

Zonele terapeutice ale pielei sau regiunile ţintă pentru substanţele medicamentoase aplicate topic, pe piele, sunt: suprafata pielei; stratul cornos; epidermul viu şi porţiunea superioară a dermului; glandele pielei; organismul, sistemul general. Efectele de suprafaţă se rezumă fie la protecţia pielei faţă de noxe externe, fie la tratamente ale unor afecţiuni (infecţii) superficiale, fie acţiunea unor deodorante (acţiune asupra celulelor microbiene, împiedicând descompunerea lor). Efectele asupra stratului cornos sunt emoliente (prin rehidratare) şi cheratolitice. La nivelul glandelor pielei se administrează antiperspirantele (săruri astringente care afectează reversibil funcţia glandelor sudoripare), degresante, depilatoare. Absorbţia percutanată constă în străbaterea stratului cornos în cantitate suficientă spre a realiza concentraţii terapeutice la nivelul stratului bazal germinativ şi a epidermului viu, fără a produce concentraţii sistemice semnificative. Efectele sistemice după aplicare cutanată sunt posibile cu substanţe medicamentoase care au o permeabilitate mare prin stratul cornos (nitroglicerina), încorporate în forme farmaceutice care permit cedarea lor cu uşurinţă şi eventual cu o viteză controlată (sistemele terapeutice transdermice) şi care au efect farmcologic în concentraţii sistemice foarte mici. Numarul acestor produse este relativ mic, dar reprezintă o concepţie şi practică farmaceutică şi terapeutică modernă.

Avantajele transportului transdermic îl constituie evitarea posibilităţii de degradare digestivă a unor substanţe medicamentoase administrate peroral şi evitarea efectului primului pasaj hepatic; cooperare facilă a pacieţilor cu tratamentul cutanat; efecte de durată (zile); îndepărtare uşoară pentru încetarea efectului. Dezavantajele administrării dermice: posibilitatea metabolizării la suprafaţa pielei de către enzimele microbiene; uneori, discomfort la aplicare; posibil efect iritant şi sensibilizant,etc.

Căile de absorbţie prin pielea intactă sunt transepidermică şi transfoliculară. Absorbţia prin sebum şi structurile anexe ale pielei, absorbţia transfoliculară, se face uşor pentru substanţele lipofile, dar este neînsemnată cantitativ. Absorbţia pe cale transepidermică implică difuzia pasivă a substanţei medicamentoase din sistemul farmaceutic prin stratul cornos, epiderm, derm, fiecare din aceste straturi avînd diferite proprietăţi barieră. Permeabilitatea pielei faţă de diferite substanţe medicamentoase este deci diferită, datorită proprietăţilor fizico–chimice diferite ale acestora: coeficientul de difuzie, gradul de lipofilie, solubilitatea.

Primul factor care poate limita transportul substanţei prin piele îl constituie coeficientul de repartiţie lipide/apă al acesteia, care va determina mărimea coeficientului de transfer strat cornos/vehicul. Astfel fluocinolon acetonidul are o permeabilitate mai mare decît acetatul de hidrocortizonă, ceea ce face ca pentru acţiunea antiinflamatoare locală să fie folosit în concentraţii de 0,01% în timp ce pentru acelaşi efect hidrocortizona se utilizează în concentraţii de 1%.

Este necesar apoi ca să se asigure un gradient de concentraţie suficient de mare şi pe o perioadă suficient de lungă de timp.Toate sistemele terapeutice transdermice conţin un exces de substanţă medicamentoasă faţă de solubilitatea în excipient, tocmai spre a realiza la suprafaţa pielei o concentraţie constantă pentru perioada necesară de timp, ţinînd seama de faptul că difuzia are loc atîta vreme cît există o diferenţă de concentraţie între produsul medicamentos şi suprafaţa pielei. Din aceste considerente un al doilea factor limitant al vitezei de transfer este vehiculul sau baza de unguent sau rezervorul medicamentos al sistemului terapeutic. În vehicul sau dispozitivul de cedare este nevoie nu doar de o concentraţie mare de substanţă medicamentoasă, ci şi de asigurarea unei activităţi termodinamice mari a acesteia, adică lipsa unei interacţiuni sau unei reţineri preferenţiale în excipient, şi o cedare rapidă şi uşoară către suprafaţa pielei.

O altă barieră o constituie stratul cornos. Acest strat dens, din celule puternic comprimate, nereactive, metabolic inerte, bogate în cheratină şi lipide, reprezintă principala barieră faţă de cele mai multe substanţe medicamentoase. Există două posibilităţi de a realiza transportul prin stratul cornos: celulele hidrofile dar cheratinizate şi canalele lipidice dintre celule. Prin canalele lipidice trec molecule lipidice, nepolare. Hidratarea celulelor cheratinizate, dar şi a canalelor lipidice, permite o creştere a transportului moleculelor mai hidrofile, polare.

In cazul anumitor substanţe medicamentoase stratul cornos poate acţiona ca un rezervor din care eliberarea lor se va face pe o perioadă mai lungă, chiar după încetarea tratamentului local (corticosteroizi).

O altă barieră în calea transportului percutanat o constituie epidermul şi dermul. Aceste straturi manifestă o rezistenţă mai mică faţă de moleculele substanţelor medicamentoase. Dar ele sunt ţesuturi hidrofile, vii, care constituie o barieră mai ales pentru substanţele medicamentoase nepolare faţă de care acţionează ca o barieră hidrofilă.

Viteza de difuzie a substanţelor medicamentoase prin piele dC/dt depinde de următorii factori fizico–chimici:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{CP.Cv.Ds.A}{h}$$

unde CP este coeficientul de repartiţie strat cornos/vehicul a substanţei medicamentoase; Cv este concentraţia substantei medicamentoase în vehicul; Ds este coeficientul de difuzie al moleculelor substanţei medicamentoase prin piele; A este

mărimea suprafeţei pe care s–a aplicat medicamentul; h este grosimea pielei la locul de aplicare al medicamentului.

Coeficientul de repartiţie al substanţei medicamentoase între stratul cornos (Cs) şi vehicul (Cv) asigură difuzia prin piele (CP= Cs/Cv).
Produsul CP.Cv = a, adică activitatea termodinamică a substanţei medicamentoase. Substanţa medicamentoasă trebuie să fie în concentraţie mare în vehicul; să se dizolve spre a realiza o concentraţie mare în vehicul şi să nu fie reţinută de acesta, deci să posede un coeficient mare de repartiţie în piele.

Interrelaţia dintre substanţa medicamentoasă, vehicul şi absorbţia percutanată a fost cercetată în diferite formulari medicamentoase (10–12).

Conform acestei relaţii, traversarea stratului cornos este mai uşoară pentru substanţe hidrofobe, dar acestea vor difuza mai greu prin epidermul viu şi derm. În consecinţă este preferabil ca substanţa să posede proprietăţi echilibrate lipofile şi hidrofile pentru ca transferul prin piele să fie optim.

Favorizarea transportului transcutanat ete realizabilă prin diferite mijloace.

Acceleratoii de absorbţie pin piele acţionează prin creşterea permeabilităţii stratului cornos fie în regiunea lipidică fie în cea aproteinelor cheratinizate. Tensioactivii se pare că determină o hidratare dar şi o modificare conformaţională a proteinelor prin care se ezxplică efectul lor depromotori ai transportului cutanat. Laurilsulfatul de sodiu cel mai puternic tensioactiv denaturează proteinele, produce o hidratare suplimentară ceea ce uşurează transferul, dar aplicat în produse un timp mai îndelungat are efecte iritante.

Cea mai importantă clasă de acceleratori de penetrare este cea care fluidizează canalele lipidice. Dimetilsulfoxidul (DMSO), decilmetilsulfoxidul şi Azona (azacicloalcan–2–ona) acţionează astfel. Ei influenţează structura lipidică şi sunt capabili de imbibarea regiunilor proteice. Totuşi, DMSO deşi bun solvent are acţiune iritantă. Propilenglicolul singur sau asociat cu Azona are efecte favorabile asupra absorbţiei.

Absorbţia percutanată este influenţată de diferiţi factori fiziologici, de care se poate ţine seama pentru a obţine efectul dorit.

Există o mare variaţie individuală care în unele cazuri poate determina renunţarea la un medicament în favoarea altuia, din lipsa de raspuns la primul.

Vîrsta pielei determină un grad diferit de penetrare. La nou născuţi stratul cornos nu este pe deplin dezvoltat, deci este posibilă o absorbţie mai rapidă şi mai intensă. Efectul poate fi favorabil pentru absorbţia unor substanţe medicamentoase, dar poate determina chiar şi intoxicaţii (hexaclorofen în concentraţii mari). La adulţi şi batrîni stratul cornos este mai puţin hidratat ceea ce duce la creşterea fubcţiei barieră.

Regiunea anatomică pe care se aplică preparatul medicamentos are grosimi diferite şi determină absorbţia cu viteze diferite. Zona plantară, palmară este o barieră mai puternică penytru absorbţie, decît zona anterioară a braţelor, zona auriculară, zona presternală, spatele.

Preparatele oclusive pot creşte semnificativ absorbţia în multe cazuri. Un unguent gras, împiedică perspiraţia, apa se acumulează în stratul cornos, creşte hidratarea acestuia, ceea ce conduce la creşterea permeabilităţii atît pentru substanţele polare cît şi cele nepolare.

Creşterea temperaturii creşte agitaţia termică, difuzia moleculelor substanţei medicamentoase şi transportul lor, modificînd totodată şi fiziologia pielei (fluxul sanguin), contribuind prin creşterea să la creşterea absorbţiei cutanate.

Starea de boală poate influenţa absorbţia cutanată. Inflamaţia, dermatitele, cresc penetrarea chiar dacă epiteliul nu este lezat.

Studiul absorbţiei percutanate al substanţelor medicamentoase poate fi evaluat considrînd pielea ca un model de organ bistratificat care constă dintr–un ţesut mort, lipofil, (stratul cornos), şi un ţesut viabil, stratul apos care este alcătuit din straturile granular şi bazal al epidermului şi din derm.
(fig. 1.22)

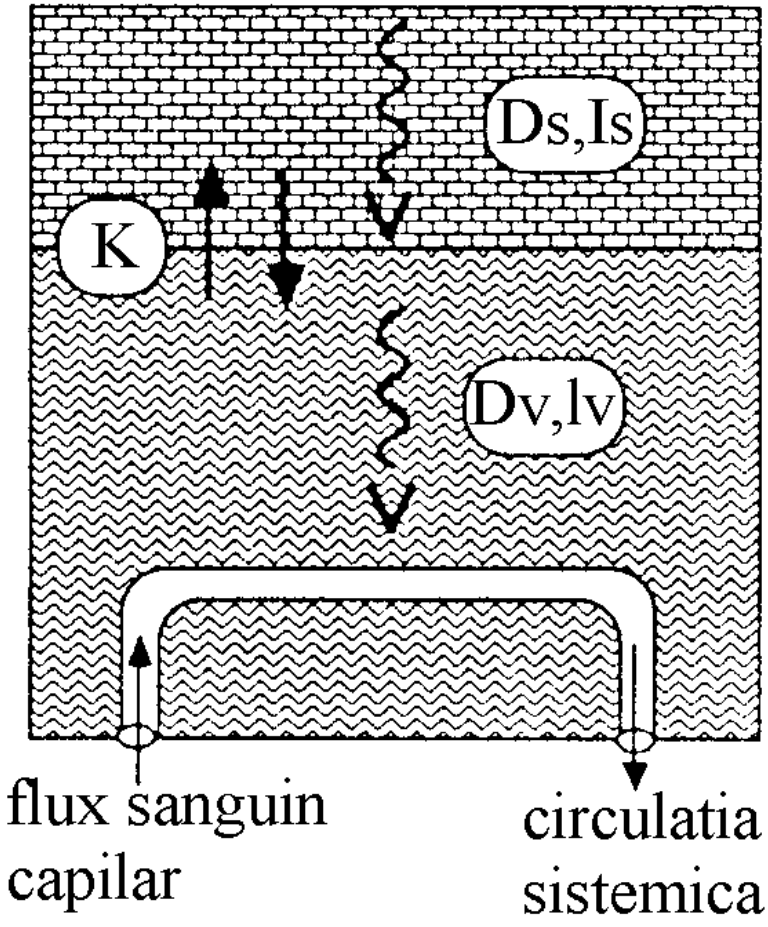


Fig.1.22 Model al stucturii pielei din două straturi

(Stratul cornos inert, s, şi tesutul viu, v; coeficinetii de difuzie, D; lungimea fluxului difuziei, ls, lv ; coeficientul de partitie, K)

Difuzia substanţelor medicamentoase polare este mai rapidă prin ţesutul viu decît prin stratul cornos (13). Coeficientul de permeabilitate prin piele, P, va fi:

$$P = (D_V D_S) / (K l_V D_S + l_S D_V)$$

unde K este coeficientul de repartiţie al substanţei medicamentoase între tratul cornos (s) şi ţesutul viu (v) iar l_V, l_S, D_V şi D_S sunt lungimea distanţei de difuzie şi espectiv coeficienţii de difuzie. Dacă substanţa medicamentoasă difuzează lent prin stratul cornos, $K l_V D_S < l_S D_V$, ecuaţia de mai sus devine:

$$P = D_S / l_S$$

In acest caz permeabilitatea pielei este controlată doar de stratul cornos. Dacă difuzia prin stratul cornos este rapidă, $K l_V D_S > l_S D_V$, ecuaţia devine:

$$P = D_V / l_V K$$

In acest caz coeficientul de reparetiţie poate influenţa permeabilitatea. Pe măsură ce K creşte, din stratul cornos în epidermul viu devine mai puţin favorabil şi mai mic. Valori mari ale lui K vor face ca etapa limitantă de viteză să fie repartiţia substanţei medicamentoase.

Un alt model al transportului prin stratul cornos a fost elaborat ca asemănător unuia alcătuit din cărămizi (14) (fig.1.23)

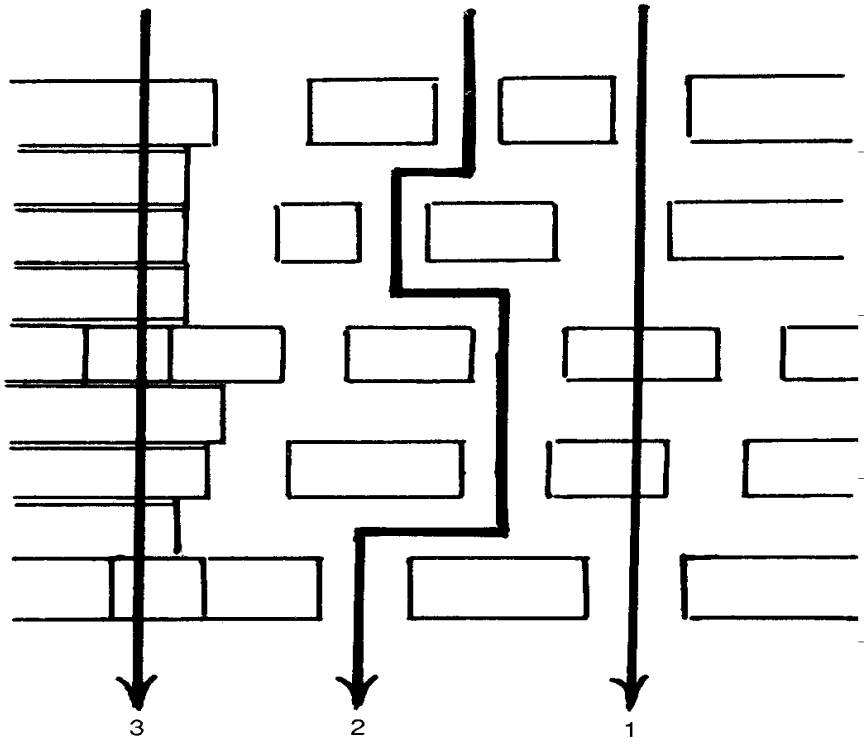


Fig.1.23 Model alcătuit din "caramizi" pentru stratul cornos

Modelul reprezintă celule bogate în proteine separate între ele de un strat subţire de lipide intercelulare. Lungimea părţii cu celulele este diferită dar suprafata totală este constantă. Grosimea stratului de celule şi a stratului lipidic se consideră constantă. Conform acestui model transportul substanţei medicamentoase este împărţit în trei căi paralele: 1) celular–intercelular; 2) prin spaţiul intercelular lipidic; 3) prin straturile lipidice dintre celulele proteice aplatizate ale stratului cornos. Conform acestui model coeficientul de difuzie D prin piele este:

$$D = 2\varepsilon\,(1-\varepsilon)D_1 + \varepsilon^2 D_2 + (1-\varepsilon)^2 D_3$$

Cei trei termeni din partea dreaptă reprezintă cele trei căi posibile, 1, 2 sau 3 din fig.; D_1, D_2 şi D_3 sunt difuzivitatea prin cele trei căi; ε şi $1-\varepsilon$ sunt fracţia medie a suprafeţei de difuzie a mediului lipidic respectiv proteic pe suprafaţa pielei.

Fluxul prin piele este:

$$J = dQ/dt = DC_p / h$$

unde Cp este concentraţia substanţei medicamentoase în stratul proteic, h este grosimea pielei iar D este difuzivitatea.

Permeabilitatea unei substanţe medicamezntoase prin piele depinde şi de gradul de hidratare al stratului cornos. Cu cît hidratarea este mai mare, permeabilitatea creşte. Apa se azociază prin legături de hidrogen cu grupările polare ale stratului dublu lipidic prezente în spaţiile intercelulare. Aceasta slăbeşte gradul de împachetare lipăidică iar startul dublu lipidic devine mai fluid. Aceasta uşurează migrarea substanţei medicamentoase prin stratul cornos.

Excipienţii pot influenţa şi ei pătrunderea prin stratul cornos. Dintre aceştia se remarcă solvenţii şi tensioactivii (11,15–17).

Propilenglicolul este un bun solvent pentru corticosteroizi, sau alte substanţe bazice (lidocaina). Creşterea proporţiei sale în produsul farmaceutic (gel, emulsie) creşte cantitatea substanţei medicamentoasqe dizolvate în vehicul, (faza apoasă externă a emulsiei) ceea ce permite o difuzie mai mare spre piele. Un surplus de propilenglicol faţă de necesarul dizolvării integrale a corticosteroidului va micşora cedarea să din vehicul. Creşterea concentraţiei de tensioactiv (Tween 80) în produsul medicamentos, scade fluxul substanţei spre faza externă a emulsiei, prin includerea ss în micele. Numai forma liberă a substanţei medicamentoase poate pătrunde prin piele. Solubilizarea micelară reduce activitatea termodinamică în vehicul şi reduce pătrunderea în piele. Aceste fapte se reflectă în difuzia in vitro şi în biodisponibilitatea cutanată a corticosteroidului evaluată prin intensitatea vasoconstricţiei cutanate tradusă la rîndul său prin gradul de albire al tegumentului (fig.1.24).

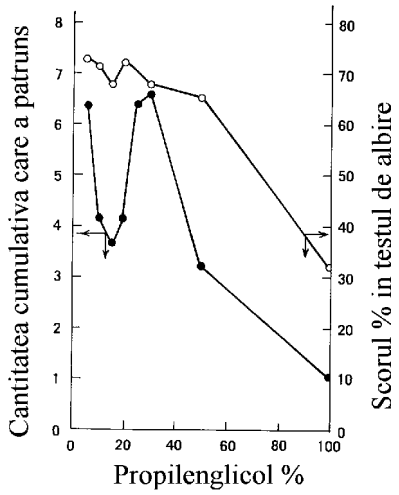


Fig.1.24 Relaţia dintre concentratia liberă a corticosteroidului şi biodisponibilitatea cutanată

Un alt factor care poate influenţa absorbţia opercutanată îl reprezintă pH–ul mediului. Conform teoriei pH–partiţiei numai forma neionizată a substanţei medicamentoase poate străbate membranele lipidice într–o cantitate semnificativă.

Contribuţia totală la flux J, în $\mu g/cm^2$/oră, în cazul unei substanţe medicamentoase bazice este dată de speciile ionizate şi neionizate:

$$J = J_B + J_{BH^+}$$

Fluxul poqte fi scris şi în termenii coeficienţilor de permeabilitate înmulţiţi cu concentraţiile fiecărei specii:

$$J = P_B [B] + P_{BH^+}[BH^+]$$

Cînd permeabilităţile celor două specii sunt egale,

– cînd pKa = pH, ambele specii contribuie la fluxul total

–cînd pH>>pKa, $[B] >> [BH^+]$ iar fluxul total $J=P_B [B]$

–cînd pH << pKa, $[B] << [BH^+]$ iar $J = P_{BH^+}[BH^+]$

fiinînd seama de dependenţa ionizării de pKa şi pH fluxul substanţei medicamentoase pentru o bază slabă sau pentru un acid slab vor fi:

$$J/[B] = (P_{BH^+} / K_a)[H^+] + P_B$$

$$J/[A^-] = (P_{HA} / K_a)[H^+] + P_{A^-}$$

Coeficientii de permeabilitate se obţin din panta şi interceptul curbei fluxului în funcţie de concentraţia ionilor de hidrogen.

In unele cazuri s–a constata o legare a substanţei mediucamentoase de piele, aceasta acţionînd ca un rezervor pentru subtanţa medicamentoasă. Procesul poate fi privit ca un fenomen de adsorbţie şi poate fi descris de ecuaţia Langmuir:

$c/(x/m) = (1/bY_m) + (c/Y_m)$

unde c este concentraţia substanţei medicamentoase la echilibru, x este cantitatea substanţei medicamentoase adsorbite pe cantitatea de adsorbant, m este cantitatea de proteine ale pielei, b este constanta de afinitate, Ym este capacitatea maximă de adsorbţie $(x/m)_{max}$.

La aplicarea unui medicament pe piele poate avea loc metabolizarea substanţei medicamentoase, ceea ce face să se constate diferenţe în biodisponibilitate faţă de datele oţinute in vitro (oxidare, reducere, hidroliză, conjugare). În schimb prezenţa enzimelor în piele este avantajoasă în cazul administrării de precursori medicamentoşi care pot fi convertiţi în forma activă.

Acceleratorii de absorbţie percutanată au fost cercetaţi intens, deoarece fluxul prin piele al substanţelor medicamentoase este redus. Mecanismul prin care aceştia acţionează este diferit. Agenţii reducători (ascorbat, ditiotreitol) micşorează numarul legăturilor disulfurice care sunt numeroase în proteinele cheratinizate, favorizînd hidratarea lor şi permeabilitatea. Azona (1–dodecil–azacicloheptan–2–ona) solubilă în solvenţi organici, acţionează probabil prin fluidizarea regiunii lamelare lipidice intercelulare a stratului cornos, în timp ce dimetilsulfoxidul (DMSO) puternic polar, distruge stratul dublu lipidic (fig.1.25) .Azona şi DMSO produc dezordine în structura relativ ordonata a bistratului lipidic.

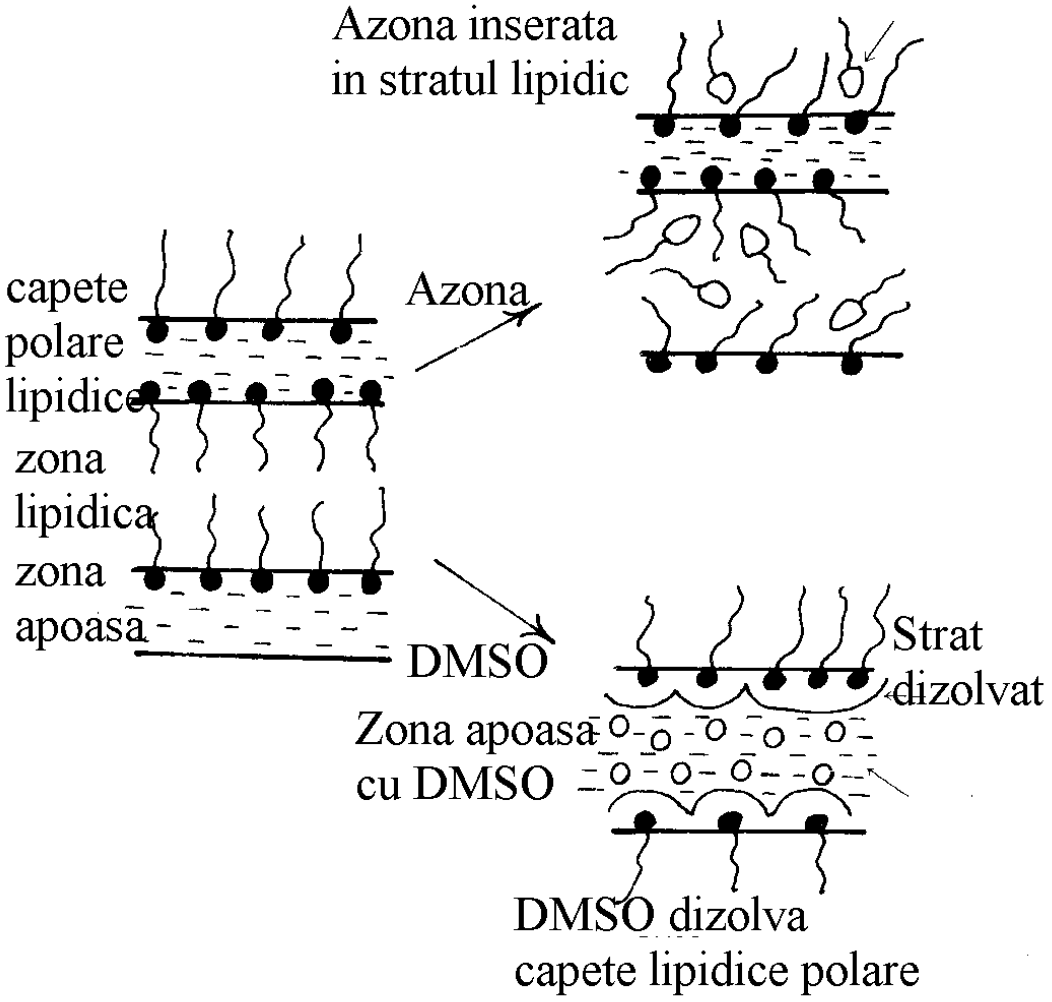


Fig. 1.25 Interacţiunea azonei cu stratul cornos

Progresele în formularea formelor farmaceutice cutanate destinate absorbţiei sistemice o reprezintă sistemele terapeutice transdermice. Acestea sunt alcătuite dintr–un rezervor medicamentos acoperit de un strat iompermeabil, iar pe partea opusă o membrană polimerică sintetică avînd o poroeitate cunoscută şi un film adeziv pentru fixare pe tegument (fig.1.26)

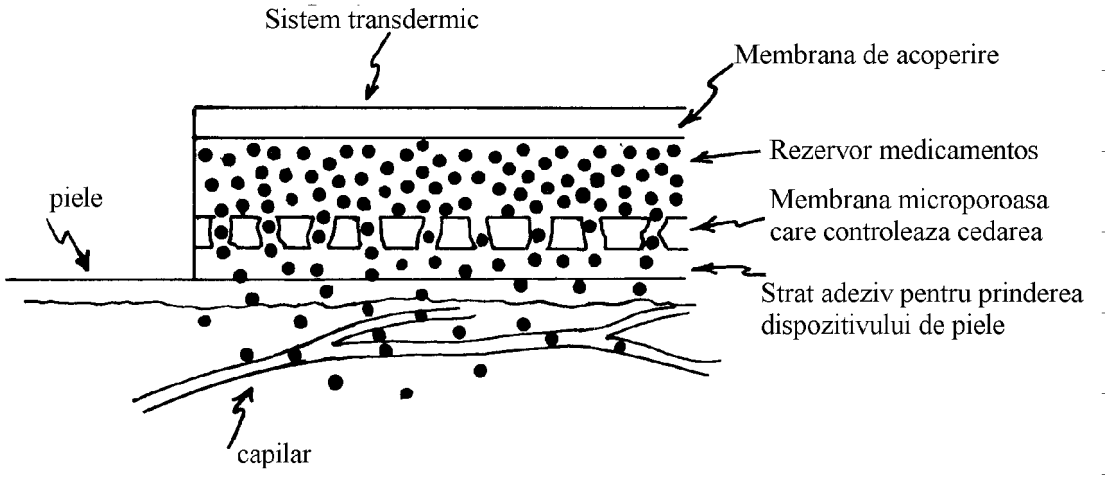


Fig. 1.26 O schemă a unu sistem terapeutic transdermic

Cedarea unei substanţe medicamentoase poate fi descrisă de modelul din fig.1.27 (18)

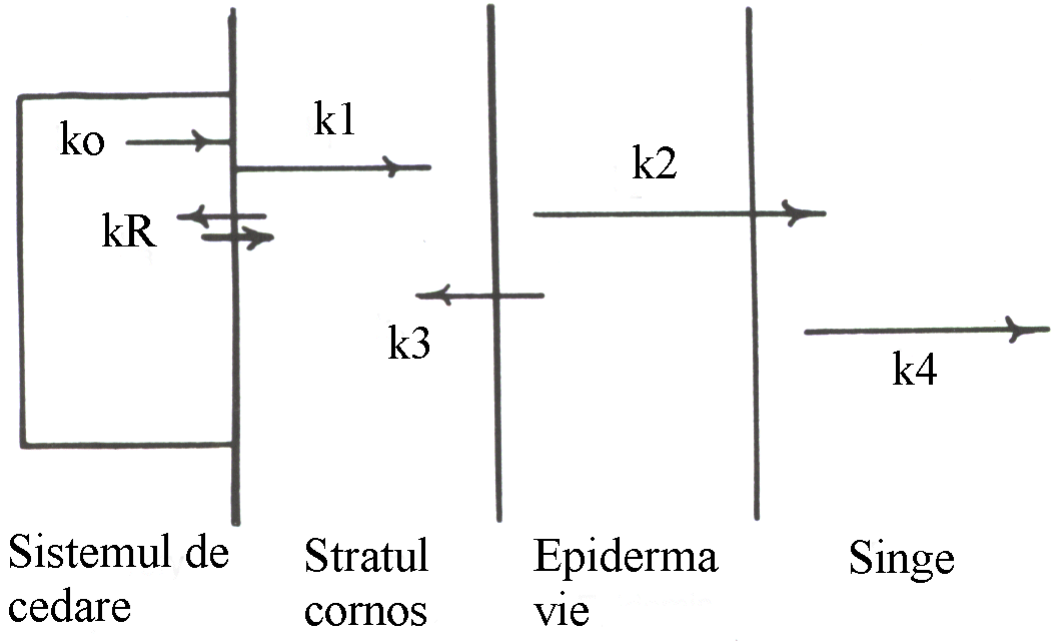


Fig.1.27 Model al absorbţiei percutanate sistemice dintr–un plasture – sistem terapeutic transdermic

Cedarea din plasture se face cu viteză constantă (cintică de ordinul zero) caracterizată de constanta de viteză ko; k_R este constanta de repartiţie între plasture şi suprafaţa pielei. Formularea asigură o valoare mică acestuia. Constantele de viteză de ordinul întîi k_1 şi k_2 se referă la transportul substanţei medicamentoase prin stratul cornos şi partea vie a epidermului. Aceste constante sunt direct proportionale cu coeficienţii de difuzie prin straturile pielei şi invers proporţionale cu masa moleculară a substanţei

medicamentoase. Constanta de viteză k_3 exprimă tendinţa unei reveniri a substanţei din epiderm în stratul cornos, iar k_4 este constanta de eliminare din sînge (acesta se determină experimental). Constantele de viteză k_1, k_2 şi k_3 pot fi prevăzute din proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase.

In alte sisteme terapeutice transdermice nu există o membrană poroasă care să controleze viteza de cedare ci aceasta este determinată de formularea matriţei în care s–a încorporat substanţa medicamentoasă. Cedarea este controlată de difuzie (Nitrodisc, Deponit, sisteme cu nitroglicerină) (fig.1.28)

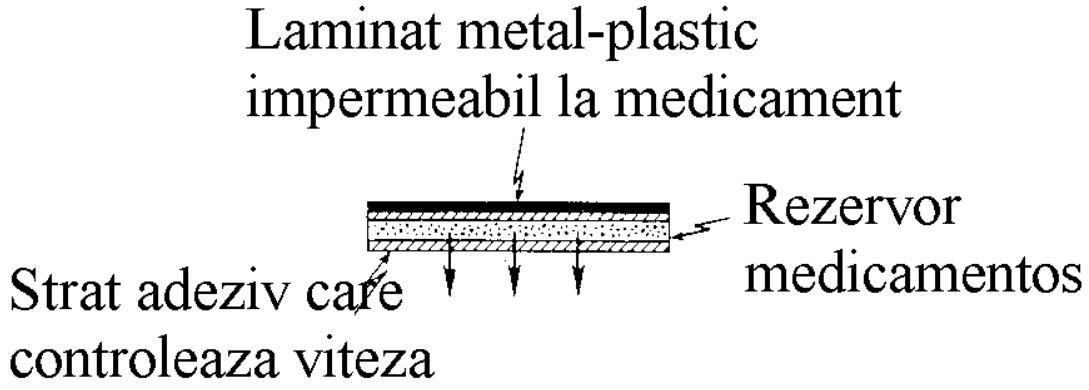


Fig.1.28 Sistem transdermic adeziv cu cedare controlată prin difuzie

Viteza de cedare dQ/dt depinde de coeficientul de repartiţie K al substanţei medicamentoase între rezervor (r) şi stratul adeziv (a), coeficientul de difuzie D_a, grosimea stratului adeziv (h_a) şi concezntraţia Cr a substanţei medicamentoase în rezervor:

$$dQ/dt = (KD_aC_r / h_a)$$

Sistemele terapeutice transdermice în care substanţa medicamentoasă este încorporată într–o matriţă polimerică hidrofilă sau hidrofobă, au substanţa medicamentoasă în contact direct cu pielea iar cedarea este controlată de formularea matriţei. Este nevoie ca cedarea să fie mai mare decît viteza de penetrare a pielei (sistemele Nitro–Dur, Key).

Dacă substanţa medicamentoasă este ionizată, difuzia prin piele este extrem de mică. în acest caz se poate creşte fluxul prin piele prin iontoforeză. Tehnica iontoforezei ajută la creşterea transportului transdermic prin aplicarea unui curent electric slab prin rezervorul medicamentos care conţine speciile ionizate ale substanţei medicamentoase. Electrozii pozitiv sau negativ se plasează între rezervorul medicamentos şi piele. Ionii pozitivi sunt introduşi în piele pe la electrodul piozitiv, iar inii negativi de la electrodul negativ. În fig.1.29 electrodul activ este cel negativ.

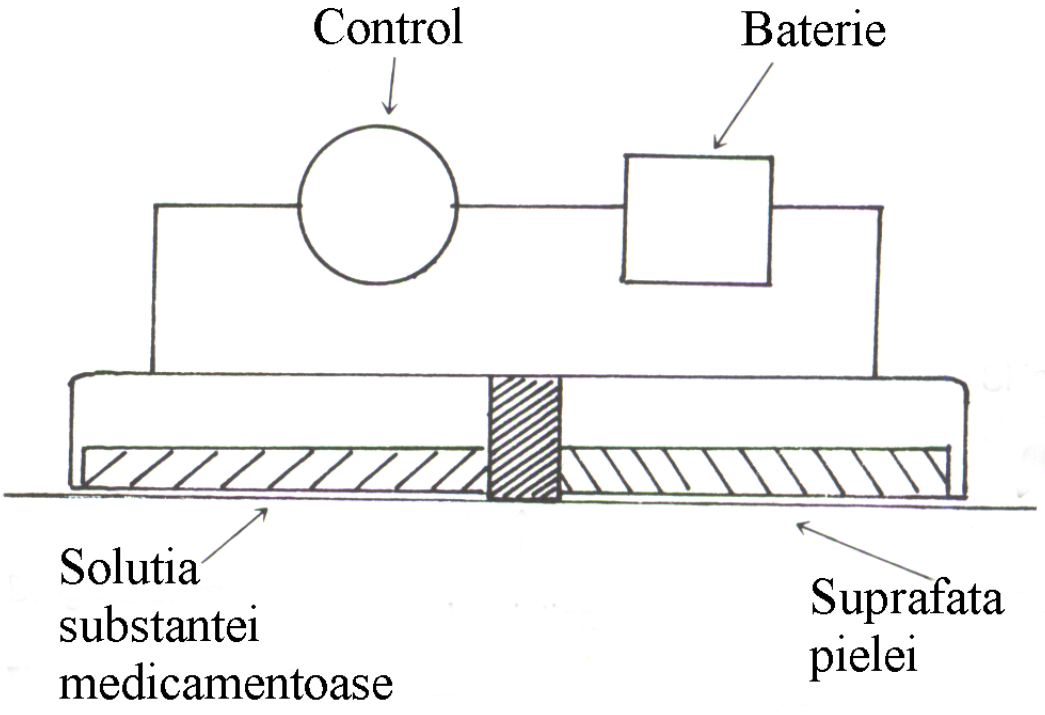


Fig.1.29 Schema aparatului de iontoforeză plasat pe piele

Un al doilea electrod este plasat în acest caz la scurtă distanţă pe corp pentru a închide circuitul, iar electrozii se cuplează la sursa de curent. La trecerea curentului ionii negativi sunt transportaţi prin piele mai ales prin pori.

Punctul izoelectric al pielei este 3–4. Sub pH=3 porii sunt încărcaţi pozitiv iar peste pH=4 sunt încărcaţi negativ. Datorită sarcinii negative la suprafaţa pielei medicamentele bazice pot penetra relativ mai uşor.

Iontoforeza s–a cercetat pentru medicamente peptidice, insulină, hormonul de cedare al tirotropinei, etc.

In concluzie, pielea deşi este o barieră redutabilă faţă de noxele externe, poate fi traversată de unele substanţe medicamentoase care realizează concentraţii terapeutice la nivelul epidermului viu, sau chiar sistemic. Gradul de realizare a acestui transport depinde de factori fiziologici şi farmaceutici numeroşi, a căror stăpînire a condus astăzi la realizarea unor sisteme terapeutice transdermice, o bază pentru viitoare dezvoltări ale sistemelor de cedare medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics;Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Scheuplein R.J., Blank I.H.: Permeability of the skin. Physiol.Rev., 51,702–747,1971

4.Carr R.D., Tarnowski W.M.: Percutaneous absorption of corticosteroids. Acta Dermatovenerol., 48, 417–428, 1968
5.Flynn G.L.: Topical drug absorption and topical pharmaceutical systems. Cap.8 in: Modern Pharmaceutics, G.S.Banker, C.T.Rhodes (Eds.),M.Dekker Inc.,New York, 1979
6.Popovici A.:Unguente farmaceutice, Editura Medicală, Bucuresti,1975
7.Chien Y.W.: Novel drug delivery systems. M.Dekker Inc., New York, 1982
8.Katz M., Poulsen B.J.: Absorption of drugs through the skin. În: Handbook of experimental pharmacology, Brodie B.B., Gilette J.R.(Eds.), New Series, 28 Part 1, Springer Verlag, Berlin, 1971
9.Barry B.W.: Mode of action of penetration enhancers în human skin. J.Controlled Release, 6,85–97,1987
10.Leucuta S.E.: Aspecte biofarmaceutice ale terapiei cutanate. Practica farmaceutică, C–da 8534, 67–77,1984
11.Leucuţa S.E.: Influenţa solubilităţii şi coeficientului de repartiţie a fluocinolon acetonidului în fazele unui unguent emulsie ulei în apă, asupra difuziei in vitro şi a biodisponibilităţii cutanate. Farmacia, 35,109–118,1987
12.Filipas V., Leucuta S.E., Aldea M.,Vida Simiti L.: Cinetica cedării in vitro şi biodisponibilitatea nitroglicerinei dintr–un unguent lipofil, un film polimeric hidrosolubil şi un sistem terapeutic transcutanat. Farmacia, 35,161–170,1987
13.Guy R.H.,Hadgraft J.: Pharm.Res., 5, 753, 1988
14. Tojo K.: J.Pharm.Sci., 76, 889, 1987
15. Sarpotdar P.P., Zatz J.L.:J.Pharm.Sci., 75, 176,1986
16. Poulsen B.J., Young E., Coquilla V., Katz M.: J.Pharm.Sci., 57,928, 1960
17. Moldovan M., Popa D.S., Leucuţa S.E.: Influenta formularii unui unguent emulsie cu hidrocortizona asupra biodisponibilitatii cutanate. Farmacia, 2001
18. Guy R.H., Hadgraft J.: J.Pharm.Sci., 74, 1016, 1985
19.Dinte E., Bodea A., Leucuta S.E.: Optimization of the rheological and adhesive characteristics of a semisolid preparation using a D-optimal design. Proc.3rd World Meeting APV/APGI,Belin, 3/6 April 2000, p.673-674

1.7. ABSORBŢIA OCULARĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Administrarea topică a medicamenelor sub formă de preparate oftalmice (soluţii, suspensii, unguente) este destinată absorbţiei substanţei medicamentoase prin cornee în segmentul anterior al globului ocular, unde îşi va exercita acţiunea farmacologică şi un efect local. Absorbţia sistemică este extrem de redusă şi nu este eficientă pentru efect sistemic. Există puţine cazuri în care după administrare sistemică (peroralã) a unor medicamente, se realizeaza o concentraţie terapeutică oculară prin străbaterea barierei sînge/ochi (acetazolamida). După aplicarea medicamentului în sacul conjunctival, există diferiţi factori care micşorează disponibilitatea farmaceutică a substanţei medicamentoase, ceea ce determină o biodisponibilitate redusă oculară, motiv pentru care este nevoie de administrarea repetată a medicamentului şi formularea de noi sisteme farmaceutice care să asigure un nivel terapeutic în ochi.

1.7.1.Structura anatomică a ochiului

Globul ocular este situat în partea anterioară a orbitei şi este învelit la exterior de o membrană conjunctivă (capsula Tenon). Este alcătuit din trei tunici dispuse concentric, de la exterior spre interior: sclerotica sau tunica fibroasă, coroida sau tunica vasculară şi retina sau tunica internă, precum şi dintr–o cavitate în care se află mediile refringente (1–3)(fig.1.30)

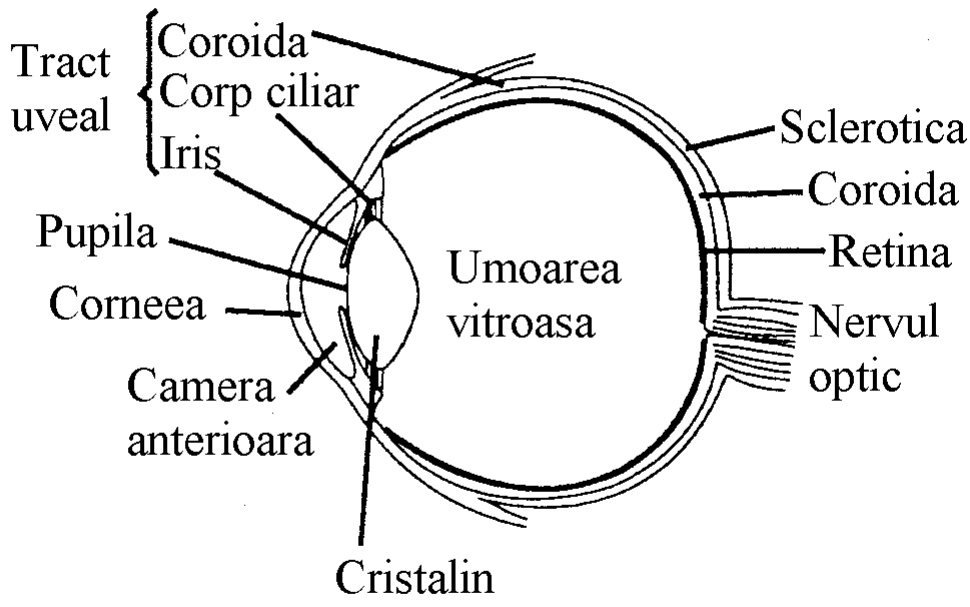


Fig.1.30 Secţiune prin globul ocular

Sclerotica este formată din fibre colagene şi formează stratul de protecţie al globului ocular. Partea anterioară redusă ca suprafaţă şi transparentă este reprezentată de cornee. Un canal paralel cu marginea corneei, canalul Schlemm comunică cu reţeaua venoasă şi are rolul de a drena umoarea apoasă din camera anterioară a globului ocular.

Coroida este o tunică vasculară care asigură nutriţia globului ocular. Ea se transformă în partea anterioară într–o structură complexă, corpul ciliar . Se continuă de asemenea şi cu irisul, care are forma unei diafragme dispusă în plan frontal înaintea cristallinului, iar în centru prezintă orificiul numit pupilă. Coroida, corpul ciliar şi irisul formează un ansamblu numit uveea.

Tunica nervoasă sau retina formează stratul intern al peretelui globului ocular şi funcţional reprezintă receptorul analizatorului optic.

Cristalinul este o lentilă biconvexă, lipsit de vase şi fibre nervoase. Este perfect transparent şi elastic. Are o consistenţă de gel rigid.

Segmentul anterior al ochiului are două subdiviziuni: camera anterioară, delimitată de endoteliul cornean, o parte din corpul ciliar, suprafaţa anterioară a irisului şi porţiunea pupilară a cristalinului, iar cea de a două subdiviziune este camera posterioară, cuprinsă între suprafaţa posterioară a irisului, porţiunea ecuatorială a a cristalinului şi faţa internă a corpului ciliar. Atît camera anterioară cît şi cea posterioară conţin umoarea apoasă. Aceasta este un lichid produs de procesele ciliare, care menţine constantă prsiunea intraoculară. Se varsă în canalul Schlemm iar din acesta în sistemul venos al globului ocular.

Regiunea posterioară a globului ocular, în spatele cristalinului, cuprinde umoarea sticloasă care reprezintă ca mai mare parte a globului ocular. Corpul vitros este o substanţă gelatinoasă, omogenă şi transparentă.

Anexele globului ocular sunt sprîncenele, pleoapele, aparatul lacrimal şi locomotor.

Sistemul lacrimal asigură lubrifierea ochiului acoperind corneea cu un lichid secretat de diferite glande ale conjunctivei şi de glandele lacrimale. Conţine şi un lichid cu caracteristici lipidice, care asigură contactul între lichidul lacrimal apos şi epiteliul cornean de natură lipidică.

Aparatul lacrimal este format din glanda şi căile lacrimale. Glanda lacrimală este situată în partea anterioară superioară şi laterală a tavanului orbitei.Căile lacrimale încep cu punctele lacrimale două orificii care se continuă cu canalele lacrimale care se deschid în sacul lacrimal de unde începe canalul nazo–lacrimal.

Conjunctiva este o mucoasă care înveleşte faţa posterioară a pleoapelor, sclerotica şi se continuă cu epiteliul anterior al corneei. Are două părţi: conjunctiva palpebrală care la marginea liberă a pleoapelor se continuă cu pielea, şi conjunctiva bulbară. Conjunctiva este vascularizată.

O importanţă deosebită pentru biodisponibilitatea oculară o reprezintă structura corneei (fig.1.31)

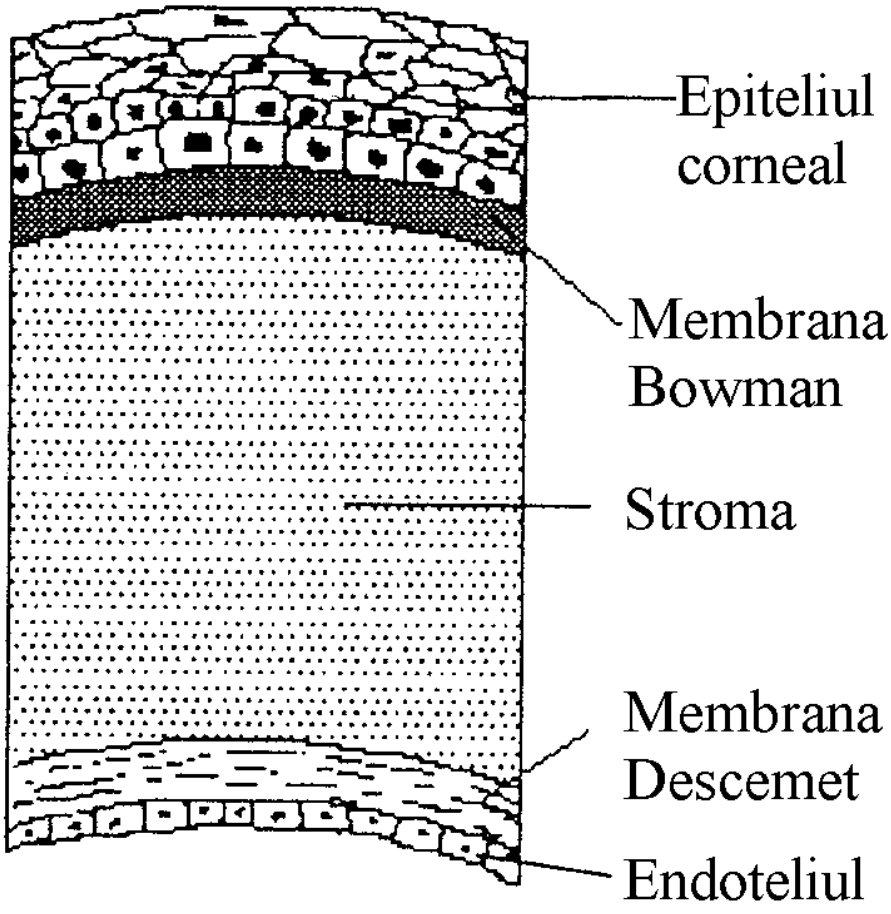


Fig.1.31 Schema structurii corneei

Corneea cuprinde mai multe ţesuturi suprapuse, diferenţiate şi lipsite de vascularizaţie. Nutriţia să se face prin îmbibare în lichidele înconjurătoare. În regiunea centrală are o grosime de 0,5 mm.

De la exterior spre interior cuprinde: epiteliul, membrana Bowman, stroma, membrana Descemet şi endoteliul.

Epiteliul este de natură lipofilă şi este format din mai multe rînduri de celule, constituind cca 10% din grosimea corneei. Se regenerează rapid. Stroma este de natură hidrofilă şi reprezintă cca 90% din grosimea corneei.

Se compune din lamele de colagen paralele unele faţă de altele. Stroma este separată de epiteliu prin membrana Bowman şi de endoteliu prin membrana Descemet, ambele formate din colagen. Endoteliul este un strat monocelular, avînd un caracter lipofil ca şi endoteliul. Este totuşi mult mai permeabil decît epiteliul, reprezentînd o barieră slabă. Endoteliul este în contact cu umoarea apoasă a camerei anterioare.

Filmul lacrimal precorneal scaldă continuu epiteliul şi conjunctiva. El se compune dintrun film superficial lipofil (care diminuă evaporarea), unul mijlociu apos (asemănător dializatului plasmatic) şi stratul adsorbit de mucus care asigură aderenţa.

Filmul lacrimal are o grosime de 8 μm, un volum de 8–10 μl şi un debit de 1,2 μl/min. Clipirea are loc cu o frecvenţă de 15–16 pe minut. Viteza clipirii creşte sub influenţa unor factori (modificarea osmolarităţii, a pH–ului). Eliminarea soluţiei instilate se face prin clipitul reflex sau prin creştezrea debitului secretor lacrimal, în trei timpi: un timp foarte rapid (0–2 minute) cînd 2/3 din volumul instilat se elimină prin clipit reflex; un timp rapid (2–5 minute) prin lăcrimare reflexă; şi un timp lent (5–15 min) sub influenţa debitului lacrimal normal.

Circulaţia sanguină oculară arterială hrăneşte ochiul prin două artere majore, vasele retinei şi vasele uveale sau ciliare. Sîngele este colectat din coroidă şi zona uveală anterioară în vena orbitală, iar cel din sclerotica posterioară în venele ciliare posterioare. Din zona uveală este drenat în vena ciliară anterioară care este în legătură cu venele subconjunctivale şi conjunctivale. Plexul venos al scleroticii comunică cu venele subconjunctivale şi conjunctivale precum şi cxu umoarea apoasă prin canalul Schlemm.

Injecţiile subconjunctivale se fac în capsula Tenon. Concentraţii terapeutice nu se pot realiza în segmentul posterior prin administrare topică sau subconjunctivală, necesitînd injectare retrobulbară.

1.7.2.Permeabilitatea şi biodisponibilitatea oculară

Barierele succesive ale epiteliului, epiteliul, stroma şi endoteliul, reprezintă dificultăţi pentru absorbţia prin cornee. Substanţa medicamentoasă trebuie să posede un grad ridicat de lipofilie spre a traversa epiteliul lipofil, dar şi un grad de hidrofilie spre a străbate stroma hidrofilă, deci un coeficient de repartiţie intermediar; endoteliul nu este practic limitant de viteză. Substanţele medicamentoase ionizabile vor pătrunde mai uşor prin epiteliul lipofil în forma neionizată. În stromă, dependent de pKa substanţei medicamentoase, o parte a acesteia va ioniza şi va fi în echilibru cu fracţiunea neionizată; fracţiunea ionizată se deplasază uşor, iar la nivelul endoteliului, fracţiunea neionizată va traversa membrana, substanţa ajungînd astfel în umoarea apoasă a segmentului anterior al ochiului.

Există însă factori care pot diminua concentraţia substanţei medicamentoase din cantitatea instilată, înainte de a ajunge să traverseze corneea (4–8). Cinetica substanţei medicamentoase în sacul conjunctival este influenţată de volumul medicamentului injectat, cantitatea maximă care poate fi reţinută fiind de 30 μl. Excesul de medicament este îndepărtat prin sistemul de drenaj lacrimal. În cazul unui colir iritant se declanşează reflexul de lăcrimare care va înlătura cea mai mare parte a medicamentului spre canalul

nazo–lacrimal. O parte din medicament poate fi absorbită în conjunctiva palpebrală şi bulbară eliminîndu–se prin circuitul sanguin periferic.

Concentraţia substanţei medicamentoase scade apoi exponenţial, constanta de viteză a eliminării din lacrimi fiind de 0,01 – 0,3 min^{-1}.

Administrarea sistemică pentru răsunet la nivel ocular se poate face şi pe cale generală. Dependent de biodisponibilitatea sistemică a substanţei medicamentoase, aceasta va ajunge cu sîngele în iris şi corpul ciliar. Ea părăseşte apoi spaţiul coroidian şi pătrunde în camera anterioară şi posterioară. O pătrundere mai uşoară are loc în cazul substanţelor mai lipofile.

Există şi o serie de factori tehnologici care pot influenţa biodisponibilitatea oculară a medicamentelor aplicate local.

O primă importanţă o are alegerea substanţei medicamentoase. În cazul unor substanţe cu acelaşi efect (corticosteroizi) se preferă cele care au un coeficient de repartiţie lipide/apă mai mare, deoarece pătrunderea prin cornee este mai uşoară.

Osmolaritatea lacrimilor este cca 300 mosm. Instilarea unor colire hipotonice sau puternic hipertonice poate determina o iritare care declanşează reflexul de lăcrimare.

Valoarea pH–ului lacrimilor este cca 7–7,4. Valori sub 6,6 şi peste 9,0 produc iritaţie. Valoarea pH–ului lacrimilor depinde în principal de pH–ul soluţiei instilate. Dacă pH–ul soluţiei este apropiat de neutralitate, toleranţa locală este bună, iar efectul farmacologic este de asemenea superior, la acest pH cele mai multe medicamente oftalmice fiind predominant neionizate, deci mai usor absorbabile. Totuşi colirele se prepară la pH–ul de stabilitate fizico–chimică al substanţei medicamentoase. În acest caz se preferă ajustarea pH–ului la valoarea respectivă şi nu tamponarea, deoarece sistemul tampon va fi mai dificil de distrus de sistemul tampon al lacrimilor care este mai slab ceea ce va determina iritaţie şi reflex de lăcrimare.

Viscozitatea lacrimilor este determinată de proteinele dizolvate în lacrimi, valoare medie fiind de cca 2,9 mPa.s . Viscozitatea soluţiilor oftalmice este adeseori mai mare, fie din considerente de formulare, fie pentru a prelungi contactul cu mucoasa în speranţa nei absorbţii mai prelungite şi a unei biodisponibilităţi oculare mai mari. Viscozitatea nu poate fi prea mare căci crează dificultăţi la vedere, modificînd indicele de refracţie al lacrimilor.

Conservanţii se folosesc în colire pentru proprietăţile lor bactericide şi fungicide, spre a asigura sterilizarea chimică în cazul colirelor multidoză. Pe lîngă acest criteriu de alegere, se va alege concentraţia cea mai mică cu aceste efecte, deoarece în exces pot avea efecte nedorite, iritante sau chiar descuamante.

Alegerea tipului de formă farmaceutică poate influenţa cedarea şi absorbţia. Colirele, soluţii sau suspensii, au un contact scurt cu corneea. În cazul unguentelor cedarea se prelungeşte, dar folosirea lor este recomandată noaptea spre a se evita dificultăţile de vedere. Implantele rigide (sistemul terapeutic Ocusert cu pilocarpină) asigură cedarea cu viteză constantă timp de o săptămînă.

Calea de administrare determină anumite particularităţi. În mod obişnuit se foloseşte administrarea topică (picături, unguente); calea sistemică (peroralã sau injectabilă) şi injectarea intraoculară.

Medicaţia topică oculară beneficiază în primul rînd de picăturile pentru ochi (colire) care sunt soluţii sau suspensii, sterile, ale substanţelor medicamentoase într–un vehicul apos sa, mai rar, uleios. Pentru asigurarea stabilităţii fizico–chimice se pot folosi agenţi antioxidanţi, substanţe pentru ajustarea sau tamponarea pH–ului, etc. Sterilizarea colirelor multidoză se face cu agenţi conservanţi antimicrobieni bactericizi şi fungicizi. Toleranţa locală este asigurată şi prin izotonizarea colirelor. Vehiculul apos poate fi asociat cu substanţe care îi cresc viscozitatea (metilceluloză, carboximetilceluloză, alcool polivinilic, etc).

Colirele se folosesc frecvent, sunt ieftine, dar durata acţiunii este mică, necesită administrări frecvente, dar şi biodisponibilitatea este mică.

O altă formă de administrare o reprezintă soluţiile de perfuzare în sacul conjunctival (deci preparate de uz extern), cu ajutorul unui sistem de pompare cu debit constant (3–6 ml/min sau 0,2 ml/min). Aerosolii presurizaţi pot constitui de asemenea o modalitate de admnistrare mai ales la pacienţii care au dificultăţi cu instilarea în sacul conjunctival. Aceste două tipuri de preparate se folosesc rar.

Unguentele oftalmice se prepară din excipienţi sterilizaţi, netoxici, inerţi, avînd în asociere şi emulgatori spre a favoriza contactul cu mucoasa hidrofilă. Produc dificultăţi în vedere, de aceea se aplică pe timpul nopţii. Au avantajul unei durate prelungite de contact cu corneea.

Soluţiile injectabile şi perfuzabile îşi au rolul în tratamentul intraocular, mai ales în timpul intervenţiilor chirurgicale pe ochi.

Implantele sunt sisteme elastice sau rigide, din polimeri naturali sau de sinteză, care aplicate pe cornee cedează substanţa medicamentoasă o perioadă mai mare de timp. Lamelele de gelatină impregnate cu substanţa medicamentoasă au dezavantajul unei cedări variabile. În schimb sistemul terapeutic Ocusert, care conţine pilocarpină, poate elibera substanţa medicamentoasă cu viteză constantă, de 20 sau 40 micrograme pe oră, timp de o săptămînă. În acest caz cedarea se face cu viteză constantă, predeterminată, din rezervorulmedicamentos, prin porii unui film polimeric sintetic de un anumit calibru.

Administrarea sistemică pentru acţiune la nivel ocular se foloseşte mai rar. Acetzolamida estre ineficientă administrată topic, dar se poate administra peroral ca antiglaucomatos.

Sistemele farmaceutice de administrare oculară beneficiază de o dezvoltare farmaceutică, pentru a depăşi limitele medicţiei convenţionale, mai ales picăturile de ochi, a căror biodisponibilitate oculară este de doar 1% (9).

Dintre abordările recente menţionăm: picături pentru ochi care formează un gel în situ, după instilare, prin schimbarea de fază a polimerului asociat, ca urmare a modificării pH–ului, temperaturii sau tăriei ionice; emulsii ulei/apă; sisteme microparticulate: lipozomi, nanoparticule, microsfere, etc.

Abordarea farmacocineticii medicamentelor oftalmice a fost obiectul a numeroase studii, dar se relevă o serie de dificultăţi în elaborarea unor modele corespunzătoare (14). Una din cele mai importante dificultăţi o constituie faptul că studiile farmacocinetice nu pot fi efectuate pe ochiul uman, datorită imposibilităţii prelevării de probe din ţesutul intern al ochiului fără riscul unei lezări severe a acestuia.

Din această cauză cele mai multe evaluări farmacocinetice s–au facut folosind ochiul iepurilor deşi există diferenţe anatomice şi fiziologice între ochiul iepurilor şi ochiul uman, ceea ce creează dificultatea interpretării farmacocineticii la om. Totuşi în modelul în care sunt folosiţi iepurii s–a constatat că farmacocinetica în ochi este sensibilă la influenţa unor factori fizico–chimici şi a unor variabile de formulare.

Transportul substanţelor medicamentoase prin cornee este selectiv, fiind dependent de sarcina diferitelor molecule. Potenţialul electric al membranei de cca 25 mV este determinat de transportul activ al ionilor de sodiu. La punctul isoelectric (pH=3,2) membrana corneană este electric neutră şi nu există diferenţe între transportul iuonilor pozitivi şi negativi. La valoarea pH=7,4 a lacrimulir corneea este încărcată negativ şi dvine permeabilă selectiv pentru cationi, în timp ce la pH < 3,2 este selectiv permeabilă pentru anioni.

Transportul substanţelor medicamentoase prin cornee este un proces pasiv.Datorită naturii lipofile a epiteliului şi naturii hidrifile a stromei, substanţele medicamentoase hidrofobe stroma este limitantă de viteză, în timp ce pentru substanţele medicamentoase hidrofile epiteliul este limitant de viteză.

Rezistenţa totală la transportul substanţei medicamentoase R este egală cu rezistenţa straturilor individuale:

$R=R_{ad}+(R_m/K)+R_{ar}$

unde R_{ad} este rezistenţa stratului apos de difuzie de partea donoare, R_{ar} este rezistenţa stratului de difuzie de partea receptoare, adică în stromă, R_m este rezistenţa membranei lipidice a epiteliului cornean, iar K este coeficientul de repartiţie a moleculelor substanţei medicamentoase care difuzează.

Inlocuind rezistenţa cu raportul grosimii cu coeficienţii de difuzie, h/D, ecuaţia devine:

$R=h_{ad}/Da+h_m/KD_m+h_{ar}/D_a$

unde h_{ad} şi h_{ar} sunt grosimea stratului apos în faza donoare respectiv receptoare, iar h_m este grosimea stratului epitelial.

Deci fluxul substanţei medicamentoase este determinat de combinarea controlului pe care îl are asupra difuziei atît membrana, cît şi stratul de difuzie :

$J = (D_m K D_a C) / (h_m D_a + h_a K D_m)$

unde J este fluxul, C este concentraţia în faza donoare iar straturile de difuzie apoase sunt combinate în h_a . Se presupune că faza recetoare este sink deci permite un flux de stare staţionară.

Atunci cînd difuzia prin mediul apos (stroma) este mai rapidă decît prin membrană, adică $h_m D_a >> h_a K D_m$, difuzia este controlată de către membrană.

$J= C(K D_m/h_m)$

Pe de altă parte, atunci cînd $h_m D_a << h_a K D_m$, difuzia este controlată de către stratul apos.

$F= C(D_a/ h_a)$

Tesutul epitelial lipofil permite transportul moleculelor lipofile, în timp ce compuşii hidrofili sunt transportaţi prin spaţiile intercelulare spre stromă. Diametrul acestor spaţii este de cca 5 nm deci calea transportului prin pori este posibilă doar pentru molecule mici hidrofile, spre deosebire de transportul moleculelor lipofile mari care trec prin mecanismul repartiţiei.

Energia de activare conform ecuatiei Arrhenius, Ea, poate fi legată de mecanismul transportului. Ea se poate afla din liniarizarea ecuaţiei, respectiv din panta dreptei ln P faţă de inversul temperaturii absolute 1/T, unde P este coeficientul de permeabilitate a substanţei medicamentoase:

$\ln P = -(Ea/R)(1/T) + \ln A$

Valoare a lui Ea pentru molecule hidrofile cum sunt etanolul, glicerolul, variază între 4,5–6,5 kcal/mol. Aceste valori au o mărime care corespunde doar transportului prin mediu apos. Spre deosebire de acestea, moleculele lipofile cum sunt triamcinolon acetonidul, hidrocortizona, au valori mai mari ale Ea de cca 25 kcal/mol. Aceste valori mai mari dovedesc faptul că transportul are loc printr–un mecanism de parţiţie.

Unele din cele mai des folosite substanţe medicamentoase în oftalmologie sunt alcaloizii, anestezicele locale, corticoizii,beta blocante adrenergice ca timololul, etc, care traversează corneea spre a–şi exercita efectul. Viteza absorbţiei substanţei medicamentoase în cornee este redată de ecuaţia:

$dCc/dt = Kc.dc \,.\, Cd_0 \,.\, e^{-\alpha t} - Kc.Cc$

unde Cc este concentraţia în cornee, Cdo este concentraţia iniţială în lacrimi,

α este constanta de viteză a transferului din lacrimi, Kc.dc este coeficientul de transfer lacrimi–cornee, iar Kc este constanta de viteză a eliminării din cornee.

Cantitatea absorbită va fi:

$Mo = Kep \cdot Q \cdot Cdo/\alpha$

unde Kep este permeabilitatea epiteliului corneal, Q este suprafaţa corneei iar Mo este cantitatea totală absorbită. Transferul din sacul conjunctival în cornee are loc în cîteva minute după instilarea colirului. Transferul din cornee în camera anterioară din care apoi este îndepărtată în circulaţia sanguină :

$Ca = (Mo.Kc.ca)/ Va(B–A) (e^{-At} – e^{-Bt})$

unde Ca este cantitatea transferată; Mo este cantitatea iniţială absorbită în cornee;Va este volumul camerei anterioare;A şi B sunt constante de viteză pentru eliminarea şi absorbţia din camera anterioară; Kc.ca este coeficientul de transfer cornee/apă faţă de volumul camerei anterioare.
Un neajuns al medicaţiei topice oftalmice îl reprezintă biodisponibilitatea redusă în umoarea apoasă a substanţelor medicamentoase. Pilocarpina care se foloseşte pentru efectul său miotic, de reducere a presiunii intraoculare, în glaucom. Din doza instilată doar 1–3% se absoarbe în ochi. Din doza administrată 50 % se pierde în circulaţia sistemică prin absorbţie prin conjunctivă. Administrarea de betablocante se foloseşte de asemenea în glaucom. Levobunololul, un astfel de agent, se pierde de la locul de administrare în proporţie de peste 46%, iar 12% este metabolizat în dihidrolelevobunolol în ţesutul ocular.

Incercările de creştere a biodisponibilităţii oculare au folosit diferite procedee, cel mai frecvent fiind de creştere a viscozităţii medicamentului instilat, dar fără a se constata o creştere suficient de mare a acesteia. Un progres a fost obţinut cu implantele rigide . Sistemul terapeutic Ocusert produs de Alza în 1975 a realizat o cedare a pilocarpinei bază din rezervorul medicamentos (un gel de acid alginic) prin membrana de copolimer de etilen–vinil acetat cu o porozitate cunoscută şi controlată, conform unei cinetici de ordinul zero. Produsul comercializat Pilo–20 şi Pilo–40 cedează pilocarpina cu 20 respectiv 40 micrograme pe oră timp de o săptămînă.

Din cauza contactului prelungit al implantului cu corneea de o săptămînă, necesarul medicamentos a fost redus la un sfert comparativ cu situaţia în care administrarea se face prin picături instilate repetat în ochi. Sistemul micşorează toxicitatea şi efectele adverse. Costul produsului este însă mai ridicat.

In cazul unei substanţe medicamentoase greu solubile în apă, cedarea în ochi poate fi calculată din legea lui Fick:

$M = (SDKCst)/h$

unde M este cantitatea cumulativă cedată iar t este timpul, S este suprafaţa dispozitivului în contact cu corneea, D este coeficientul de difuzie prin membrana dispozitivului Ocusert, K este coeficientiul de repartiţie între Ocusert şi lichidele

ochiului, Cs este solubilitatea substanţei medicamentoase în apă, iar h este grosimea membranei dispozitivului Ocusert.

Un dispozitiv Ocusert conţinînd cloramfenicol a condus la o cedare cumulatică reprezentată în fig. 1.32 , în care în insett este reprezentată şi viteza de cedare, care este constantă, deci conformă cu o cinetică de ordinul zero.

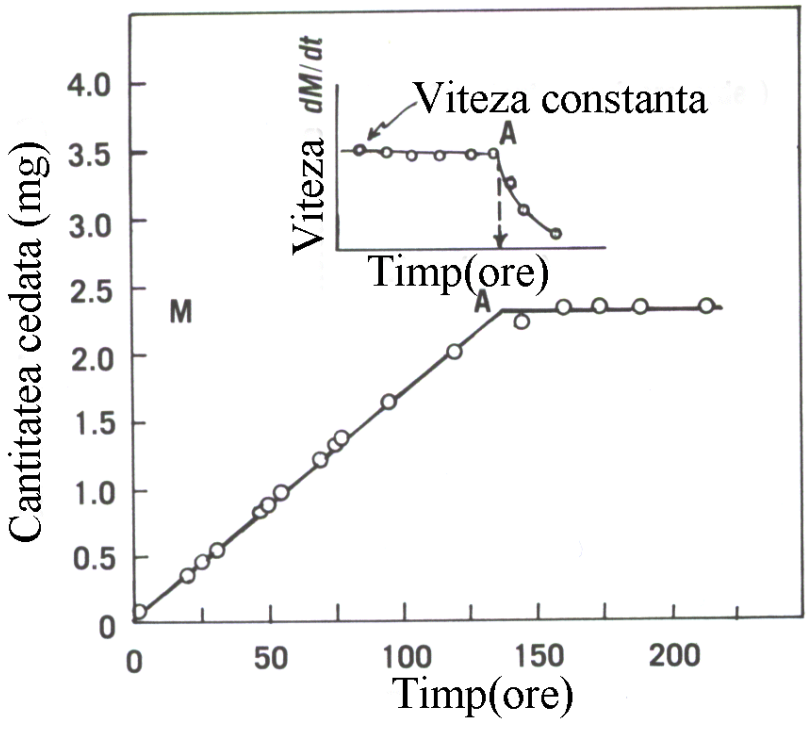


Fig.1.32 Cedarea controlată a cloramfenicolului dintr–un dispozitiv terapeutic de tip Ocusert.

Cunoscînd parametrii farmacocinetici ai substanţei medicamentoase administrate local, ocular, se pot stabili scheme ale cantităţii şi frecvenţei de administrare, precum şi planificarea cedării din unguente sau implante oculare rigide, sau studiul factorilor care pot influenţa biodisponibilitatea medicamentelor oftalmice topice.

Determinarea biodisponibilităţii se face în mod obişnuit prin evaluarea vitezei şi mărimii absorbţiei substanţei medicamentoase de la locul de absorbţie, în comparaţie cu o altă formă farmaceutică. Există o dificultate de a determina concentraţia substanţei în biofază, în vecinătatea receptorilor biologici, de aceea în mod obişnuit se măsoară concentraţiile medicamentoase plasmatice . Totuşi, în unele cazuri se poate măsura efectul farmacologic al substanţei medicamentoase, care reflectă evoluţia concentraţiilor medicamentoase în biofază.

Un model farmacocinetic pentru evaluarea transferuluioftalmic al substanţei medicamentoase a fost elaborat (19). Transferul substanţei medicamentoase poate fi reprezentat printr–un model de compartimente liniare(fig.1.33)

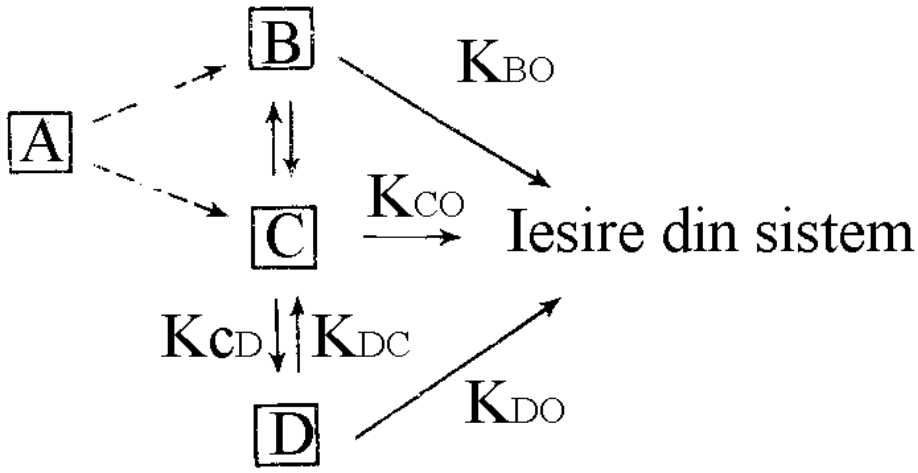


Fig.1.33 Model compartimental pentru transferul substanţei medicamentoase în ochi. Compartimentele A,B,C,D corespund locului de administrare, biofazei, distribuţiei în lichidele sistemice respectiv depozitelor tisulare. Transferul din A în B şi din A în C poate fi evaluatr din datele farmacologice cinetice

Pătrunderea în ochi poate avea loc prin cornee după aplicare topică sau prin bariera sînge–ochi, după administrare sistemică.

Fracţia de substanţă medicamentoasă absorbită în biofază F_{BT} va fi:

$$F_{BT} = (Q_{BB} + K_{BO} \int_0^t Q_{BB} dt\ ) / (K_{BO} \int_0^\infty Q_{BB} dt)$$

unde Q_{BB} este cantitatea în biofază la timpul t ; K_{BO} este constanta de viteza a eliminării din biofază.

Biodisponibilitatea în biofază (BDB) şi biodisponibilitatea sistemică (BDS) pot fi definite astfel:

$$BDB = (\int_0^\infty Q_{BB} dt)_{test} / (\int_0^\infty Q_{BB} dt)_{referinţă}$$

$$BDS = (\int_0^\infty Q_{BS} dt)_{test} / (\int_0^\infty Q_{BS} dt)_{referinţă}$$

Integrala de la numărător se referă la cantitatea absorbită dintr–o formulare experimentală iar cea de la numitor este formularea cu care se face comparaţia.

Pentru aceste modele există posibilitatea calculării constantelor farmacocinetice caracteristice corespunzătoare.

Un sistem monolitic oftalmic a fost propus recent constînd din microsfere de gelatină sau albumină, destinat prelungirii timpului de rezidenţă în ochi spre a creşte biodisponibilitatea oculară (10).

Ca substanţă medicamentoasă s–a ales pilocarpina, un agent miotic care produce contracţia pupilei şi se foloseşte în tratamentul glaucomului. S–au preparat microsfere de gelatină şi de albumină cu azotat de pilocarpină, suficient de mari pînă a putea fi recunoscute de ochi ca particule străine, dar nu atît de mari spre a nu putea fi îndepărtate uşor din ochi prin fluxul lacrimal. Cedarea pilocarpinei din microsfere în comparaţie cu soluţia apoasă a substanţei medicamentoase, a dovedit un contact prelungit al microsferelor cu suprafaţa corneală.

Studiul a urmarit atît cinetica de cedare a pilocarpinei din sistemele microparticulate cercetate, cît şi farmacocinetica substanţei medicamentoase, utilizînd pentru calcularea parametrilor farmacocinetici, profilul răspunsului farmacologic, care în cazul particular al pilocarpinei se poate afla relativ uşor, prin măsurarea variaţiei diametrului pupilar după instilarea medicamentului.

Tabelul nr.1 Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai răspunsului biologic (RB) ai sistemelor farmaceutice cu pilocarpina aplicate pe ochi de iepure

Formularea	δ DPmax	Tmax min	Tlat min	T1/2 in min	**T1/2** ieşire(min)	**ASC** δ DP/h	BD rel(%)
Solutie	2	45	11,4	8,88	50,95	196	100
Suspensie	1,88	75	12,6	17,11	67,28	281	143
Microsfere gelatina	3,1	120	18,4	34,47	78,75	446	227
Microsfere albumina	2,5	150	32,4	36,66	108,28	642	327

Biodisponibilitatea oculară a pilocarpinei a fost crescută semnificativ după administrarea microsferelor medicamentoase, în comparaţie cu soluţia apoasă a alcaloidului, cu sau fără agent de viscozitate (fig.1.34)

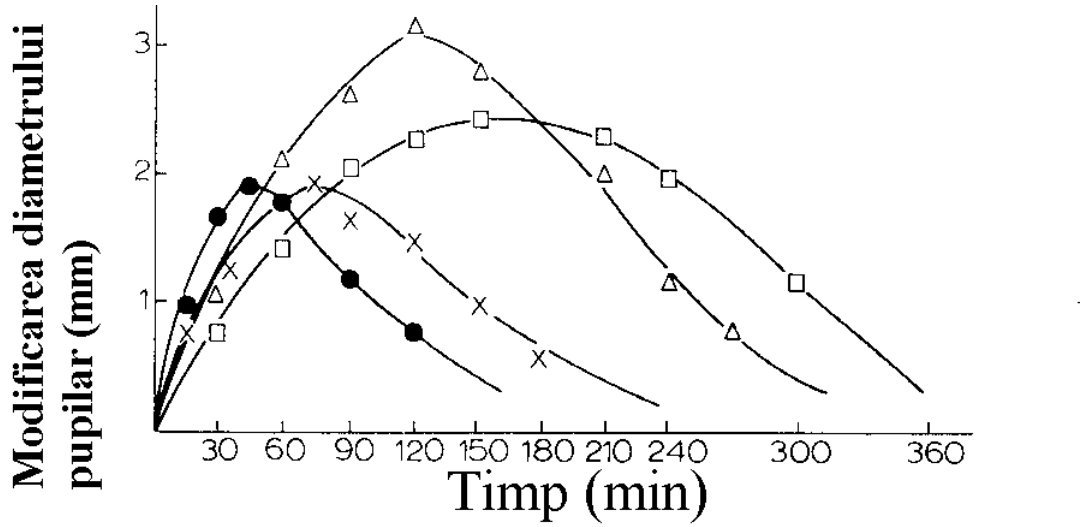


Fig.1.34 Biodisponibilitatea oculară a pilocarpinei instilată la iepuri, sub forma de dispersie apoasă a unor microsfere de gelatină, microsfere de albumină, solutie apoasă cu carboximetilceluloză sodică şi soluţie apoasă

Rezultatele arată că microsferele constituie o formă farmaceutică convenabilă pentru a menţine o substanţă medicamentoasă solubilă în apă cum este azotatul d epilocarpină, în contact cu corneea.

În concluzie, absorbţia substanţelor medicamentoase aplicate în sacul conjunctival, prin cornee, este dependentă de numeroşi factori fiziologici şi de formulare a medicamentului, iar biodisponibilitatea oculară este mică. Administrarea frecventă sau folosirea unor noi sisteme de administrare cu cedare controlată, cresc biodisponibilitatea oculară a medicamentelor aplicate pe cornee.

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Buri P., Barrelet J.:Etude biopharmaceutique des medicaments administres par voie ophthalmique. Cap 9 în: Galenica 2. Biopharmacie; J.M.Aiache, J.Ph.Devissaguet, A.M.Guyot–Hermann (Eds), Technique et Documentation, Paris,1978
4.Chiou G.C.Y., Watanabe K.: Drug delivery to the eye. Pharmac.Ther., 17,269–178,1982
5.Patton T.F., Francoeur M.: Ocular bioavailability and systemic loss of topically applied ophthalmic drugs. Am J.Ophthalmol., 85,225–229,1978
6.Riegelman S., Vaughan D.G.: Ophthalmic solutions. J.Am.Pharm. Ass., Pract.Ed., 8,474–477,1958
7.Shell J.W.: Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv.Ophthalmol., 26,207–218,1982
8.Van Ooteghem M.M.: Factors influencing the retention of ophthalmic solutions on the eye surface. În Ophthalmic drug delivery, Biopharmaceutical,Technological and

Clinical Aspects, Saettone M.S., Gucci G., Speiser P. (Eds.), Fidia Research Series,vol.11, Liviana Press,Padova, 1978
9.Ding S.: Recent developments în ophthalmic drug delivery. Pharmaceutical Sci.&Techol.Today, 1, 328–335,1998
10.Leucuta S.E.: The kinetics of in vitro release and pharmacokinetics of miotic response în rabbits of gelatin and albumin mpcrospheres with pilocarpine. Int.J.Pharm., 41,213–217,1988
11.Lee H.L.L.: Tipical ocular drug delivery:recent advances and future perspectivces. Pharm.Int., 6, 135–138,1985
12.Chiou G.C.Y., Watanabe K.: Drug delivery to the eye. Pharmac.Ther., 17, 269–278, 1982
13.Lang J.C.: Ocular drug delivery conventional ocular formulations. Adv. Drug Delivery Rev., 16, 39–43,1995
14.Schoenwald R.D.: Ocular drug delivery,Pharmacokinetic considerations. Clin.Pharmacokin., 18,255–269,1990
15. Grass G.M., Cooper E.R.,Robinson J.R.: Mechanisms of corneal drug penetration. I–III. J.Pharm.Sci., 77,3–14,1988; 77,15–23,1988; 77,24–26,1988
16.Genta I., Conti B. et al.: Bioadhesive microspheres for ophthalmic administration of acyclovir. J.Pharm.Pharmacol.,49,737–742,1997
17.Gurny R.,Ibrahim H., et al.: Design and evaluation of controlled release systems for the eye. J.Controlled Release, 6,367–373,1987
18.Harmia T., Speiser P., Kreuter J.: Nanoparticles as drug carriers în ophthalmology. Pharm.Acta Helv., 62,322–331,1987
19.Smolen V.F.:Quantitative determination of drug bioavailability and biokinetic behavior from pharmacological data for ophthalmic and oral administration of a mydriatic drug. J.Pharm.Sci., 60,354365, 1971

1.8.ABSORBŢIA NAZALĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Cavitatea nazală are rol în filtrarea, umezirea şi încălzirea aerului inspirat, dar conţine şi o regiune olfactivă cu receptori pentru miros. Administrarea intranazală a medicamentelor urmăreşte o acţiune locală, antiseptică, antialergică, decongestivă, etc. Totodată mucoasa nazală se pretează şi la absorbţia în circulaţia sistemică a unor substanţe medicamentoase, inclusiv peptide, ceea ce o face interesantă pentru o cale de administrare alternativă pentru medicamente inactivate după administrarea perorală.

1.8.1.Anatomia şi fiziologia cavităţii nazale

Cavitatea nazală este primul organ al căilor respiratorii. Este despărţită de septul nazal în două cavităţi simetrice, aşezate pe o direcţie antero–posterioară deasupra cavităţii bucale, sub baza craniului. Cavităţile nazale (fosele) comunică cu exteriorul prin două orificii situate la baza piramidei nazale, denumite nări, iar posterior, se deschid în faringe prin alte două orificii numite choane (fig.1.35)(1,2).

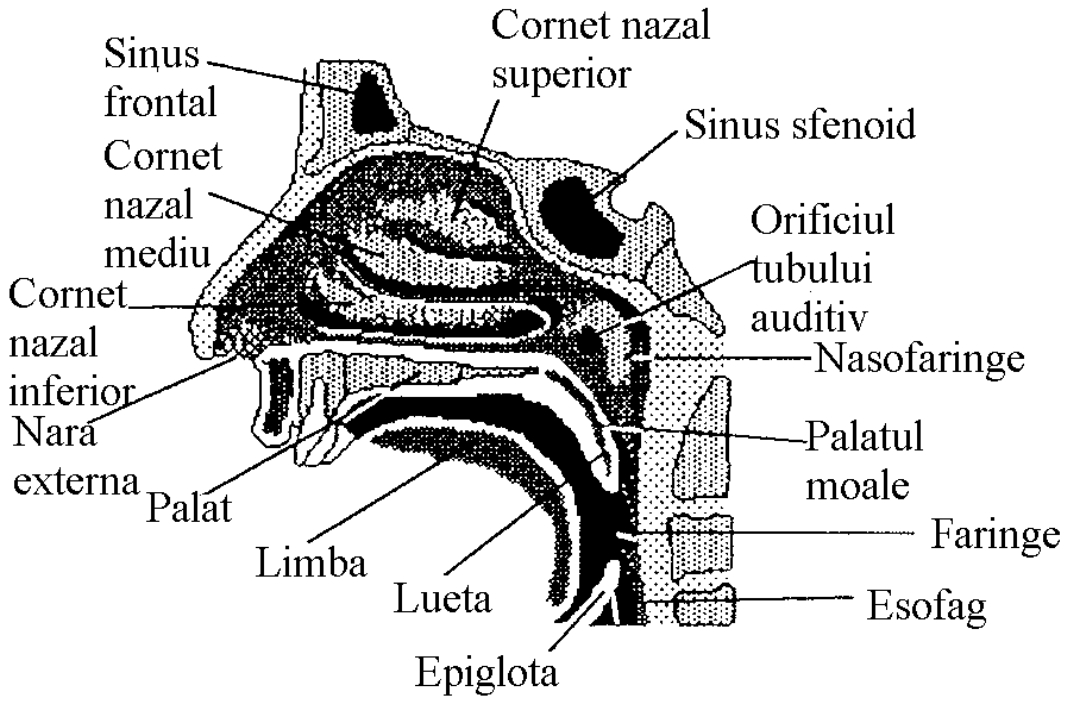


Fig.1.35 Anatomia cavităţii nazale

Nasul este o proeminenţă de forma unei piramide triunghiulare cu baza orientată inferior şi vîrful superior, situată pe linia mediană a feţei, care protejează intrarea în cavităţile nazale.

Cavităţile nazale sunt împărţite de o creastă situată pe peretele lateral, pragul nasului (limen nasi), în două compartimente, unul anterior, vestibulul nazal şi altul posterior, cavitatea nazală propriu zisă.

Suprafaţa internă a vestibulului nazal este căptuşită de un epiteliu asemănător cu pielea, pînă la pragul nasului, de unde începe mucoasa nazală de tip respirator.Firele de păr şi cilii epiteliului de la acest nivel constituie un obstacol pentru particule străine . Fiecare cavitate nazală are patru pereţi: superior, inferior, mediu şi lateral. Pe peretele lateral se găsesc trei proeminenţe osoase denumite cornete nazale: superior, mijlociu şi inferior. Spaţiul dedesubtul fiecărui cornet reprezintă meaturile nazale: superior, mijlociu şi inferior. În meatul nazal inferior se deschide şnţul nazo–lacrimal. În celelalte meaturi se deschid sinusurile paranazale, cavităţi săpate în oasele feţei (maxilar, frontal).Sinusurile sunt căptuşite de mucoasă care o cxontinuă pe cea nazală, fapt care face posibilă propagarea infecţiilor mucoasei nazale şi dînd naştere sinuzitelor.

Mucoasa nazală înveleşte întraga suprafaţă internă a cavităţilor nazale. Morfofuncţional prezintă două regiuni distincte: mucoasa respiratorie cu o întindere mai mare şi mucoasa olfactivă cu o suprafaţă forte redusă.

Mucoasa respiratorie are un strat profund, lamina propria mucosae şi un strat superficial, epiteliul respirator al mucoasei nazale. Stratul profund are o bogată reţea de vase sanguine şi glande. Epiteliul respirator este cilindric stratificat, prevăzut cu cili vibratili, cu rol în expulzarea particulelor de praf care au pătruns în cavitatea nazală prin clearance–ul nazal realizat împreună cu mucusul. La nivelul coanelor epiteliul respirator se continuă cu epiteliul mucoasei faringiene. Mucoasa nazală este umedă, datorită secreţiei glandelor mucoseroase pe care le conţine.

Mucoasa olfactivă, la nivelul cornetului superior şi partea superioară a septului nazal, este un tip de epiteliu senzorial care formează organul de recepţie al analizorului olfactiv al scoarţei cerebrale.

Vascularizaţia arterială spre pereţii cavităţilor nazale se face prin ramuri ale arterei maxilare, arterei faciale şi arterelor etmoidale. Venele formează un bogat plex venos în mucoasa nazală. Ele duc sîngele venos spre venele superficiale ale feţei, venele vălului palatin, faringelui şi spre sinusurile venoase ale durei mater din cutia craniană. Limfaticele mucoasei nazale drenează limfa spre ganglonii retrofaringieni,cervicali profunzi şi parotidieni. Inervaţia mucoasei nazale este dată de ramurile nazale ale nervilor oftalmic şi maxilar.

Pentru medicaţia locală nazală prezintă o importanţă aparte epiteliul nazal.

Petse 60% din suprafaţa epiteliului mucoasei nazo–faringiene este acoperită de un epiteliu scuamos stratificat. Zona posterioară reprezentînd două treimi din cavitaea nazală este acoperită de un epiteliu pseudostratificat care posedă microvili. Epiteliul ciliat conţine maimulte tipuri de celule situate deasupra membranei bazale: celulele caliciforme, celulele perie şi celulele ciliate. Celulele caliciforme (20–30% din celulele epiteliului) sunt specializate în secreţia de mucus. Au o citoplasmă densă, un aparat Golgi dezvoltat şi la polul apical au mari granule cu mucus. Celulele perie (1–2%) situate în jurul celulelor caliciforme au rol de resorbţie a lichidului. Celulele ciliate constituie 70–80% din celulele superficiale ale mucoasei. Posedă 150–300 cili la polul apical, la distanţă de 1–3 micrometri unul faţă de celălalt şi bat cu o frecvenţă de 20 bătăi pe secundă.

Cilii au o lungime de 6–7 micrometri şi un diametru de 0,3–3 micrometri. Nu sunt simple prelungiri citoplasmatice, fiind formaţi dintr–o teacă ce învelește 9 perechi de fibrile periferice care înconjoară 2 fibrile centrale. Fibrilele periferice se prelungesc în corpul celulei printr–un corpuscul bazal a cărui integritate este indispensabilă mişcării ciliare.

Mucusul nazal constă în mucopolizahariде complexate cu acid sialic . Componentul principal este apa cu 2–3% mucină şi 1–2% electroliţi.Mucusul nazal conţine lizozim, lactoferină, interferon, anticorpi, care pot acţiona asupra bacteriilor captate de mucus. Mucusul este secretat de celulele caliciforme (proporţia predominantă cantitativ) dar şi de glandele seromucoase din corion. Calitativ, secreţia celulelor caliciforme are rol esenţial datorită bogăţiei în mucină cu rol în proprietăţile de viscozitate şi elasticitate ale mucusului.

Sistemul mucociliar are rol în pregătirea higrometrică a aerului inhalat, dar şi în captarea unor particule şi microorganisme din aerul inhalat, sau dizolvarea poluanţilor gazoşi, şi eliminarea acestora spre căile digestive. Capacitatea de autoepurare a nasului se numeşte clearance nazal. Epurarea este legată de cantitatea şi calitatea mucusului şi de mişcarea cililor. Mucusul este mai consistent în partea superioară şi mai fluid la bază. Bătăile cililor deplasează acest strat asemănător unei benzi rulante. Mişcarea cililor este automată, se menţine fără o conexiune vasculară sau nervoasă cu restul organismului. Este coordonată în spaţiu şi timp. Pe o anumită suprafaţă toţi cilii bat în aceeaşi direcţie
(mişcare sincronă). Pe o arie mai largă se constată bătăi sau unde metacrone.

Mişcarea cililor poate fi influenţată de factori de mediu (se opreşte dacă umiditatea relativă este sub 30% sau dacă temperatura aerului coboară sub 10˚C) ceea ce ar explica frecvenţa crescută a infecţiilor căilor respiratorii, iarna. Poluarea reduce frecvenţa bătăilor (3 ţigări fumate succesiv opresc mişcarea ciliară).

Viteza de deplasare a mucusului este cca 5 mm/min. O particulă de zaharină sodică plasată în nas este transportată spre faringe şi i se simte gustul dulce după cca 20 minute.

Alergia la polen se manifestă printr–o rinoree şi un clearance al mucusului mai rapid (3–6 minute), probabil şi prin alcalinizarea secreţiei nazale care creşte activitatea ciliară.

In sinuzite, funcţia ciliară se accelerează datorită creşterii pH–ului. În caz de răceală congestia nazală determină o încetinire a clearance–ului nazal.

Substanţele medicamentoase şi adjuvanţii folosiţi în picăturile pentru nas pot influenţa mişcarea ciliară. O activitate toxică asupra cililor o au anestezicele, antihistaminicele, propranololul, sărurile biliare. Medicamentele beta drenergice şi colinergice stimulează mişcarea ciliară.

Tiomersalul provoacă o inhibiţie ireversibilă a mişcării ciliare. Nipaesterii încetinesc miscarea ciliară. Clorura de benzalconiu pînă la 0,01% se poate folosi, dar nu în concentraţii mai mari care opresc mişcarea cililor. Boratul fenilmercuric 0,002%

diminuă ireversibil cu 50% mişcarea ciliară. De aceea mulţi conservanţi antmicrobieni, inclusiv cei cu mercur legat organic nu sunt recomandaţi.

1.8.2.Medicamentele aplicate pe mucoasa nazală

Medicamentele administrate în afecţiuni locale în nas sunt destinate în principal tratamentului unor alergii nazale (cromoglicat), pentru acţiune decongestivă (efedrina) şi cu acţiune antiinfecţioasă (neomicină).

Medicamentele administrate nazal pentru acţiune sistemică sunt cele care după administrare peroralã pot fi inactivate în tubul digestiv sau prin efectul primului pasaj hepatic. În această categorie intră peptidele. S–au făcut studii care au dovedit o absorbţie sitemică bună după administraea nazală a propranololului, progesteronei, enkefalinelor, xilinei, nicardipinei, metoprololului, alprenololului, ergotaminei,etc.

Deoarece mucoasa nazală are o capacitate de metabolizare redusă, se pot administra peptide pe această cale. S–a constatat o bună absorbţie a hormonului luteinizant hormonului de cedare (LHRH), peptidei natriuretice, interferonului, etc. Insulina, calcitonina au dat răspunsuri variabile. Prezenţa unor acceleratori de absorbţie a condus la o creştere semnificativă a absorbţiei în aceste cazuri (săruri biliare, deoxicolat de sodiu). Calea nazală se dovedeşte astfel o cale de alternativă pentru administrarea unor medicamente, pentru care soluţiile de pînă în prezent ca forme farmaceutice şi căi de administrare nu sunt cele mai corespunzătoare (4,6,9–12).

Tipurile de preparate farmaceutice utilizate local sunt picăturile pentru nas şi aerosolii. O picătură dintr–o soluţie nu acoperă integral suprafaţa mucoasei absorbante, dar un exces (peste 100 microlitri) se elimină prin înghiţire. Administrarea de aerosol (o apăsare pe buton, sau două) oferă o distribuţie locală bună(7) (fig.1.36)

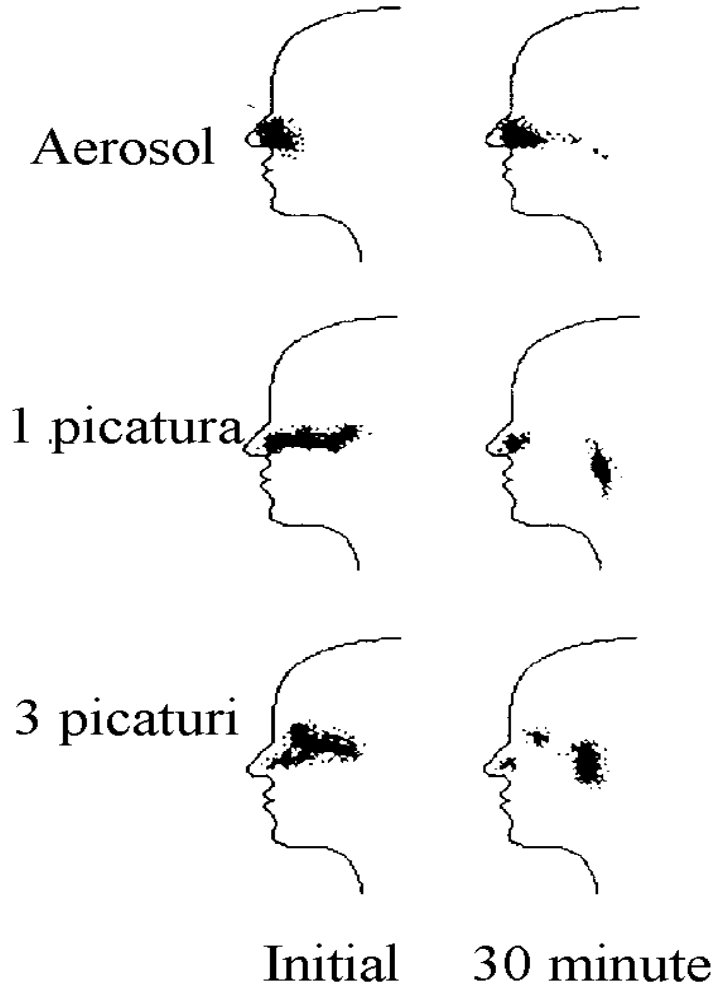


Fig. 1.36 Locul de depunere şi clearance–ul medicamentului aplicat local sub formă de picături pentru nas sau aerosol

Prezenţa agenţilor de creştere a vâscozităţii în picăturile pentru nas duce la o micşorare a clearance–ului sluţiei aplicate, fără ca aceasta să fie puternic semnificativă. În schimb aplicarea unor produse bioadezive, determină o staţinare prelungită, cu posibilitatea unei creşteri a biodisponibilităţii sistemice.

Administrarea nazală este larg utilizată pentru efecte locale, dar este şi o cale potenţială de administrare pentru efecte sistemice. O substanţă lipofilă, propranololul produce după administrare nazală niveluri plasmatice similare celor obţinute după administrare intravenoasă(10). O absorbţie rapidă s–a constatat şi în cazul progesteronei şi testosteronei. Hidromorfona poate fi utilizată ca analgezic după administrare nazală.

O metodă pentru determinarea absorbţiei nazale a fost elaborată folosind ca model administrarea la şobolani (21). Soluţia medicamentoasă este perfuzată cu o viteză

constantă prin cavitatea nazală a şobolanului. Mărimea absorbţiei se află scăzînd din cantitatea iniţială, cea rămasă în soluţia de perfuzare. În cazul acidului benzoic absorbţia depinde de pH şi urmează o cinetică de ordinul întîi. La valori mici de pH,

$$k_{obs} = k_{HA} ([H^+] / [H^+] + K_a)$$

iar la valori mari de pH,

$$k_{obs} = k_{A^-} (K_a / [H^+] + K_a)$$

unde Kobs este constanta globală de absorbţie de ordinul întîi, k_{HA} şi k_{A^-} sunt constantele de viteză ale absorbţiei pentru speciile neionizate şi ionizate, HA respectiv A^-.

Un model matematic s–a elaborat pentru a descrie procesele de viteză implicate în distribuţia medicamentelor aplicate în cavitatea nazală umană (17).

Modelul conţine procrese de viteză de ordinul întîi, paralele şi secvenţiale, ireversibile, reprezentînd transportul convectiv şi cu ajutorul unui transportor, de către fluidul nazal, clearance–ul şi peristaltismul mucociliar, cedarea şi absorbţia substanţei medicamentoase, şi descompunerea substanţei medicamentoase înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. Valorile numerice folosite de autori au fost preluate din cercetări anterioare publicate în literatură, simularea ducînd la o suprapunere corespunzătoare cu rezultatele experimentale.

Peptidele sunt în mod obişnuit inactivate după administrare peroralăă datorită acţiunii peptidazelor din tractul digestiv. De aceea s–a cercetat calea nazală ca o cale de alternativă pentru peptide (22,23). Intr–un model experimental mucoasa nazală a iepurilor s–a excizat şi s–a plasat ca membranbă de transfer într–un dispozitiv in vitro. S–a constatat o creştere a permeabilităţii membranei după tratament cu glicocolat de sodiu. Transferul insulinei a fost de asemenea crescut în prezenţa promotorului de absorbţie, glicocolatul de sodiu.

Absorbţia nazală crescută în prezenţa unor acceleratori de absorbţie s–a constatat şi pentru alte substanţe medicamentoase: enkefalina, bacitracina, LHRH, buserelina, etc. Din păcate, folosirea unor acceleratori de penetrare ppoate conduce şi la incetinirea sau la oprirea mişcării ciliare fapt care trebuie să conducă la o alegere atentă a acestora.

In concluzie, medicaţia locală a mucoasei nazale trebuie să ţină seama de influenţa componenţilor produsului medicamentos asupra mişcării ciliare, pentru a nu încetini sau opri clearance–ul nazal, sau pentru a–l reface în cazul în care a fost perturbat de starea de boală.

Calea nazală poate fi utilizată cu succes în anumite cazuri pentru absorbţia sistemică, biodisponibilitatea unor substanţe medicamentoase administrate pe această cale fiind net superioară celei obţinute după administrare perorală, ceea ce justifică cercetarea pentru găsirea modalităţilor optime de administrare sistemică a peptidelor sau medicamentelor care suferă un puternic efect al primului pasaj hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Duchateau G.S.M.J.E.: Studies on nasal drug delivery. Pharm.Weekblad., 9, 326–328,1987
4.Duchateau G.S.M.J.E., Zuidema J., Merkus F.W.H.M.: Bile salts and intranasal drug absorption. Int.J.Pharm., 31,193–199,1986
5.Bond S.W., Hardy J.G., Wilson C.G.: Deposition and clearance of nasal sprays. Proc. 2nd Eur.Congress Biopharm.Pharmacokin., Salamanca, 1983,p.93–97
6.Duchateau G.S.M.J.E., Zuidema J., Albers W.M., Merkus F.W.H.M.: Nasal absorption of alprenolol and metoprolol . Int.J.Pharm., 34,131–136,1986
7.Hardy J.G., Lee S.W., Wilson C.G.: Intranasal delivery by spray and drops. J.Pharm.Pharmacol., 37,294–297,1985
8.Van de Donk H.J.M., Merkus F.W.H.M.: Nasal drops: do they damage ciliary movement. Pharmacy Int., 2,1 57,1981
9.Parr G.D.: Nasal delivery of drugs. Pharmacy Int., 4,202–205,1983
10.Hussain A. et al.: Nasal absorption of propranolol în humans. J.Pharm.Sci., 69,1240,1980
11.Illum L., Jorgensen H. et al.: Bioadesive microspheres as potential nasal drug delivery system. Int. J.Pharm., 39,189–199,1987
12.Preda M., Mogoşan C., Leucuta S,.: Microsfere de gelatina şi acid poliacrilic. Determinarea proprietatilor in vitro şi in vivo. Farmacia, nr.1, 37-44, 1997
13.Duchateau G.S.M.J.E.: Studies on nasal drug delivery.Thesis, Amsterdam, 1986
14.Harris A.S., Ohlin M. et al.: Effect of viscosity on the pharmacokinetics and biological response to intranasal desmopressin. J.Pharm.Sci., 78,470–471,1989
15. Harris A.S., Svensson E. et al.: Effect of viscosity on particle size, deposition, and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin. J.Pharm.Sci., 77, 405408, 1988
16.Faraj J.A., Hussain A.A. et al.: Mechanism of naal absorption of drugs. IV. Plasma levels of radioactivity following intranasal administration of ^{3}H– Leucine enkephalin. J.Pharm.Sci., 79,768–770,1990
17.Gonda I., Gipps E.: Model of disposition of drugs administered into the human nasal cavity. Pharm.Res., 7,69–75, 1990
18.DePonti R., Lardini E.: Use of chemical enhancers for nasal drug delivery. Drug Dev.Ind.Pharm., 17, 1419–1436,1991
19.Vidgren P. et al: Double labelling technique în the evaluation of nasal mucoadhesion of disodium cromoglycate microspheres. int.J.Pharm., 73,131–136,1991
20.Dabber C.,Frick J.: Androgen substitution with testosterone containing nasal drops. Int.J.Androl., 3,429–435,1980
21. Huang C.H., Kimura R.B. et al.: J.Pharm.Sci., 74, 608,1985
22.Chien Y.W: Transnasal systemic medications. Elsevier, Amsterdam, 1985
23. Uchida N., et al.: Influence of bile salts on the permeability of insulin through the nasal mucosa of rabbits în comparison with dextran derivatives. Int.J.Pharm., 74, 95–103,1991

24. Preda M.: Teza de doctorat. Universitatea de Medecină şi Farmacie "I.Hatieganu" Cluj-Napoca, 1998

1.9. ABSORBŢIA PULMONARĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Administrarea unor medicamente pe cale pulmonară sub formă de aerosoli se face pentru tratamentul unor afecţiuni ale tractului respirator dar şi pentru absorbţia sistemică ale unor molecule care pot fi degradate sau care nu se absorb după administrarea pe cale peroralã.

Abordarea acestei căi de administrare îşi găseşte explicaţia în faptul că se mizează pe funcţia majoră a sistemului pulmonar de oxigenare a sîngelui şi de îndepărtare a dioxidului de carbon, prin respiraţie, care asigură schimbul gazos în plămîni.

Inhalatoarele cu valvă dozatoare, inhalatoarele de pulberi şi nebulizatoarele se folosesc pentru administrarea aerosolilor medicamentoşi în tractul respirator inferior.

1.9.1.Structura şi funcţiile sistemului pulmonar

Tractul respirator poate fi împărţit în două zone distincte: zona de conducere şi zona de schimb (fig.1.37)

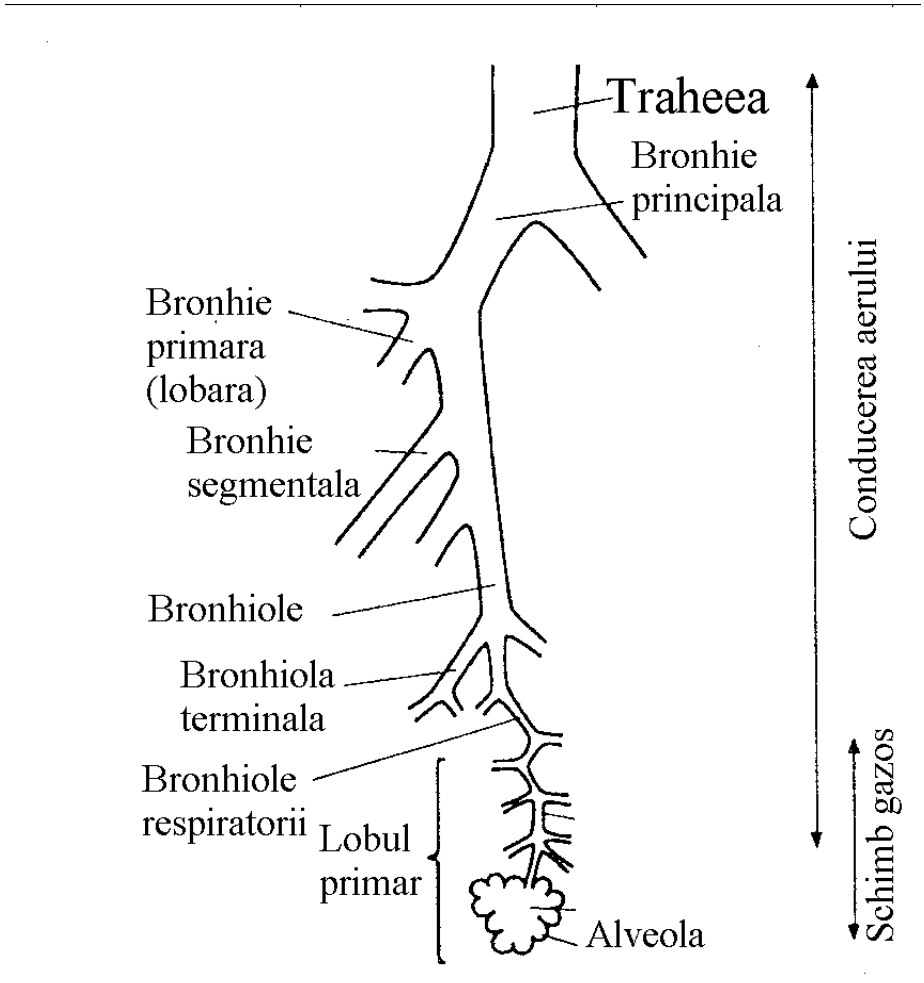


Fig.1.37 Anatomia funcţională a arborelui respirator

Zona de conducere cuprinde ansamblul căilor aeriene de la trahee la bronhiolele terminale. Zona de schimb corespunde acinului pulmonar cuprinzînd bronhiolele respiratorii de ordinul 1, 2 sau 3, canalele alveolare şi sacii alveolari şi se prezintă ca nişte canale în care se deschid alveolele.

Arborele traheo–bronşic are o zpnă centrală, bronhiile, şi una periferică, bronhiolele. La a dult traheea are 11–13 cm lungime, şi 1,5–2,5 cm diametru şi se bifurcă în bronhiile principale din partea dreaptă şi stîngă.Fiecare ramură a bronhiilor se deschide în noi generaţii de tuburi, a căror suprafaţă creşte odată cu amplificarea bifurcărilor. Genreraţia a patra şi a cincea este reprezentată de bronhii cu diametrul de 4–1 mm. Sub diametrul de 1 mm se numesc bronhiole. În acest moment zona de conducere se transformă în zonă de schimb.

Zona de conducere ajută la filtrarea, umezirea şi încălzirea aerului inspirat.

Zona de schimb gazos este reprezentată de parenchimul pulmonar şi constă din cca 130.000 lobuli fiecare avînd diametrul de cca 3,5 mm şi conţinînd cca 2.200 alveole. Fiecare lobul este hrănit de o arteriolă pulmonară. Bronhiolele terminale se ramifică în cca 14 bronhiole bronhiole respiratorii care ulterior se ramifică în canalele alveolare. Canalele conduc la sacii alveolari care comunică cu 15–20 alveole. În total exista cca 300 milioane alveole. În totalitate plămînii au un volum de aer de cca 4,8 litri cu o interfaţă aer–ţesut de cca 80 m^2.

La nivelul cavitaţii nazale, nasofaringelui, laringelui, traheei şi bronhiilor există un epiteliu pseudostratificat, ciliat, cilindric.

Bronhiile au prezente glande mucoase şi seroase. Bronhiolele posedă celule cubice cu cili şi fără cili şi celule fără glande.

In ductul alveolar şi alveole epiteliul este scuamos cu o grosime de 0,1 – 0,5 micrometri. Celulele sunt lipite între ele, separate de un sept alveolar şi comunică prin pori alveolari. Epiteliul alveolar este format din trei tipuri de celule: celule alveolare mici cu prelungiri citoplasmatice (pneumocite membranoase sau celule de tip I sau A), celule alveolare mari (pneumocite granulare sau de tip II sau B) şi celule alveolare libere (macrofage alveolare). Alte celule sunt celule endoteliale ale capilarelor sanguine pulmonare, fibroblaste, histiocite, celule migratoare sanguine.

Gazele din sînge şi alveole sunt separate prin membrana capilară alveolară constituită dintr–un epiteliu de 0,1–0,5 micrometri grosime, o substanţă fundamentală, o membrană bazală şi endoteliul capilar. Grosimea barierei aer–sînge este de 0,2–10 micrometri.

Epiteliul alveolar şi endoteliul capilar au o permeabilitate mare faţă de apă, gaze, substanţe lipofile. Constituie o barieră faţă de substanţe hidrofile, molecule cu greutate moleculară mare şi specii ionizate. Celulele alveolare au joncţiuni strînse, în timp ce joncţiunile endoteliale sunt mai largi, la fel ca şi la nivelul microcirculaţiei endoteliale.

Pereţii tractului respirator sunt acoperiţi de o pătură de mucus cu o grosime de cca 5 micrometri. Mucusul este produs mai ales de glandele submucoase şi mai puţin de celulele cu glande mucoase ale epiteliului. Mişcarea cililor vibratili ai mucoasei căilor

respiratorii este responsabilă de deplasarea mucusului prin aşa numitul "ascensor mucociliar" prin care particulele depuse pe mucoasă pot fi epurate prin orientarea lor spre faringe şi înghiţire.

Mişcarea cililor traheei şi bronhiilor constă într–o aplatizare spre înapoi urmată de o bruscă redresare. Prin bătaia lor, deplasează mucusul a cărui strat superficial este mai viscos.

Surfactantul pulmonar este un film de acoperire alveolar, cu o grosime de 10–50 nm, secretat de celulele B. El are o fază cristalină sau de gel alcătuită din fosfolipide (74%), şi o fază inferioară mai fluidă constituită din mucopolizaharide şi proteine. IIn compoziţia surfactantului intră 50% dipalmitat de lecitină şi mai conţine colesterol,trigliceride şi acizi graşi liberi. Este fabricat continuu, timpul de injumataţire fiind de 14 ore. Rolul surfactantului pulmonar este de a contrabalansa tendinţa de colapsare a plămînului. Proprietatea să esenţială este de a scădea tensiunea superficială. La interfaţa aer–lichid tensiunea superficială tinde să micşoreze suprafaţa şi volumul; ea creşte cu cît raza sferei este mai mică. De aceea este tendinţa sferelor mici de a fi absorbite de cele mai mari. Surfactantul scade tensiunea supeficială şi evită astfel ca alveolele mici să sez golească în cele mai mari. El previne de asemenea variaţiile de tensiune superficială intraalveolară între inspiratie şi expiraţie. Surfactantul reduce şi efortul muscular pentru ventilarea plămînilor şi menţinerea lor umpluţi cu gaz.

Plămînul are o dublă vascularizaţie: funcţională şi nutritivă.

Vascularizaţia funcţională în slujba schimburilor gazoase dintre aer şi sînge formează mica circulaţie a organismului. Artera pulmonară, din ventriculul Artera pulmonară aduce de la inimă sînge venos încărcat cu dioxid de carbon. După realizarea schimbului gazos, sîngele oxigenat pleacă din reţeauna capilară a alveolei prin vene, care vor duce la atriul stîng. Suprafaţa totală de schimb este de 60–80 m^2 iar volumul sîngelui capilar este de 100–200 ml. Durata traversării plămînilor este de cîteva secunde.

Vascularizaţia nutritivă aparţine marii circulaţii a organismului şi este formată de arterele şi venele bronşice. Arterele bronşice pleacă din partea superioară a aortei descendente toracice, se capilarizează în pereţii bronhiilor cărora le aduc sînge oxigenat. Venele bronşice ajung în vena cavă superioară.

Limfaticele plămînului încep printr–o reţea de capilare limfatice, limfa se adună de trunchiuri colectoare care merg la ganglionii bronhopulmonari şi cei paratraheali şi se varsă în canalul toracic stîng şi trunchiul limfatic drept.

Inervaţia plămînului este realizată de sistemul nervos vegetativ. Rolul acestor nervi este de a controla ventiulaţia plămînilor. Stimularea nervilor simpatici prin receptorii beta–2 adrenergici determină relaxarea musculaturii netede bronşice. Stimularea parasimpatică prin recptorii nicotinici şi muscarinici rezultă în creşterea activităţii glandulare şi contractarea musculaturii netede bronşice.

La nivelul plămînilor există procese biochimice deoarece la acest nivel se găsesc toate enzimele prezente în ficat, dar în cantităţi mai mici. La nivelul plămînilor pot avea loc: sinteza de prostaglandine; conversia angiotensinei I în angiotensina vasoconstrictoare II; cedarea histaminei şi preluarea să după inactivare; inactivarea bradikininei,etc.

Cedarea histaminei este legată de multe din simptomele astmului bronşic şi alergic. Produce vasodilatatie, crste permeabilitatea capilară, contracţia şi spasmul muşchilor netezi, hipotensiune, secreţie de salivă, mucus, lacrimi şi lichide nazale.

1.9.2.Factori care influenţează depunerea particulelor medicamentoase în plămîni

Aerosolii medicamentoşi sunt destinaţi să pătrundă în anumite regiuni ale tractului respirator, în cantitate suficientă, spre a–şi exercita efectul. Funcţia plămînilor este de a preveni părunderea particulelor şi de a elimina pe cele care au pătruns.

Mecanismele şi factorii care influenţează depunerea intrapulmonară a particulelor aerosolizate trebuie cunoscute deoarece au implicaţii asupra eficienţei terapiei de inhalaţie. Cantitatea de aerosol prezentă în tractul respirator este retenţia. Aceasta depinde de depunere şi de clearance. Retenţia va da, după absorbţi, mărimea efectului farmacologic.

Proprietăţile relevante ale aerosolilor pentru aceste procerse sunt mărimea particulelor, densitatea şi forma. Aceste proprietăţi pot fi modificate prin sistemul (dispozitivul) de aerosolizare. Factorii legaţi de subiect sunt geometria plămînilor şi modul de respiraţie; ei depind de viteza fluxului respirator volumul inhalat şi modul de respiraţie (nazal sau oral).

Există trei mecanisme importante de transport care acţionează asupra particulelor: impact datorat inerţiei particulelor, sedimentare datorată forţelor gravitaţionale şi difuzie legată de mişcarea Browniană a moleculelor de gaz înconjurătoare (fig.1.38)

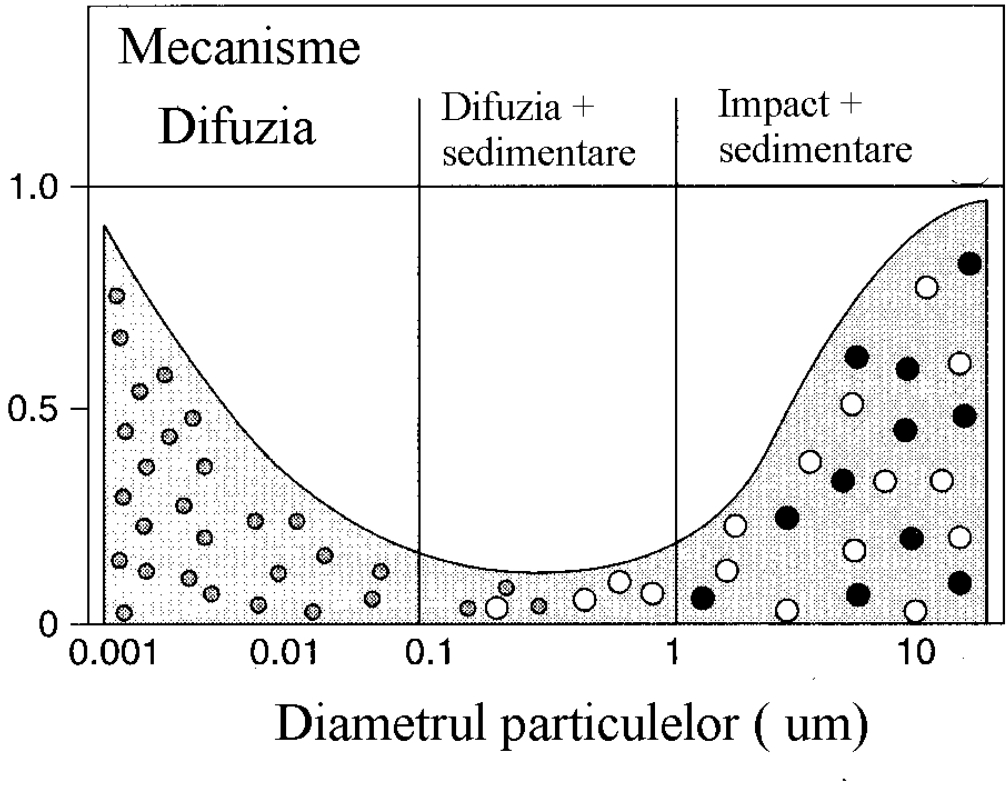


Fig.1.38 Mecanisme ale depunerii aerosolilor în funcţie de marimea particulelor

Aceste forţe determină particulele să se abată de la direcţia fluxului şi să atingă suprafeţe ale tractului respirator. (fig.1.39)

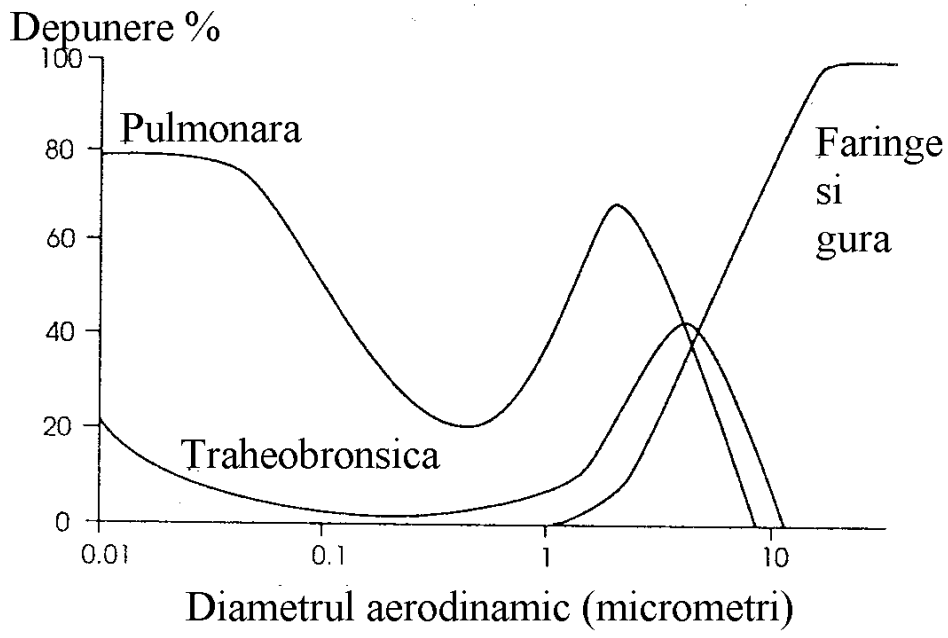


Fig.1.39 Influenţa mărimii particulelor aerosolizate asupra depunerii în căile respiratorii

Impactul prin inerţie este cel mai important mecanism pentru particulele mai mari de 5 μm. Inerţia particulelor se poare aprecia din distanţa pe care o particulă, cu o viteză iniţială dată, se va deplasa în aer în absenţa unor forţe externe. Dacă particulele sunt mari sau au o viteză mare, nu pot să–şi schimbe direcţia şi să urmeze fluxul aerului la bifurcaţii şi se vor lovi de pereţii conductului.

Sedimentarea este proporţională cu distaţa de sedimentare a particulei în căile respiratorii şi este dată de produsul timpului de rezidenţă în sistemul respirator şi viteza de sedimentare. Este neglijabilă în cazul particulelor mai mici de 0,5μm. Este importantă pentru particulele care ajung în regiunea alveolară a plamînilor, între inspiraţie şi expiraţie, cînd timpul de rezidenţă este mare, sau pentru particulele mai mari (ca 1–50 μm) care se depun în căile respiratorii superioare. Este deci mai puţin importantă în cazul particulelor mici.

Difuzia particulelor aerosolizate poate fi influenţată de mişcarea browniană provocată de coliziunile cu moleculele de gaz. Astfel poate fi crescută depunerea lor. Fenomenul qre loc în bronhiolele terminale şi în alveole. Eficienţa difuziei este invers proporţională cu mărimea particulelor şi,cu mărimea spaţiului aerian. Este importantă deci pentru particulele mai mmici de 0,5 μm.

Deci cu creşterea mărimii particulelor deplqsarea prin sedimentare şi impact creşte, depunerea totală creşte. Particulele mai mici de 0,1μm au o deplasare prin difuzie crescută, ceea ce determină creşterea depunerii.

Depunerea particulelor în căile respiratorii depinde în mare măsură de mărimea lor (fig.1.40)

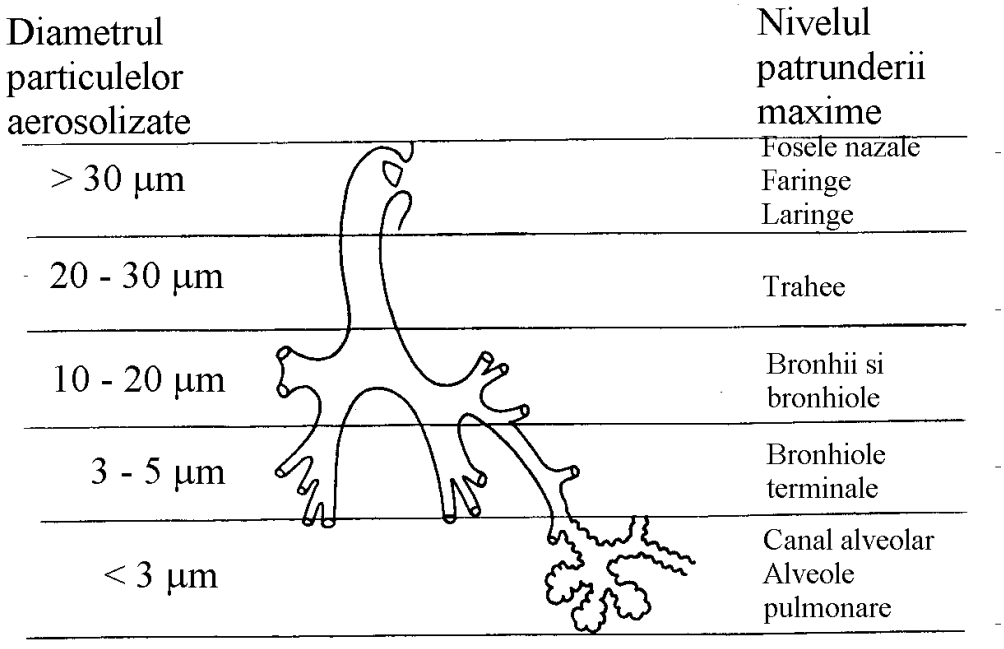


Fig.1.40 Gradul de pătrundere a particulelor aerosolilor în căile respiratorii, în funcţie de mărimea particulelor

Picăturile mai mari de 10μm se depun prin impact în căile respiratorii superioare şi se îndepărtează prin procesele mucociliare. Particulele mai mici care evită impactul, cu mărimea între 0,5–5 μm sunt suficient de mari spre a se depune prin sedimentare. Particulele mai mici de 0,5 μm sunt prea mici să sedimenteze şi migrează spre pereţii vaselor prin mişcare browniană. Diametrul optim pentru pătrundere în plămîni este între 2–3 μm. Particulele mai mii sunt eliminate înainte de a putea sedimenta, deşi prin reţinerea respiraţiei, depunerea creşte. Particulele foarte mici (sub 0,1μm) se pot depune erficient prin mişcare browniană dar sunt greu de preparat.

Depunerea aerosolilor este dependentă şi de variabilele fiziologice. Viteza respiratiei este de cca 15 pe minut. Reducerea vitezei creşte depunerea în plămîni. Curgerea turbulentă a aerului determină o depunere prematură a aerosolului în căile respiratorii superioare. Incetinirea ritmului respirator diminuă turbulenţa, creşte curgerea laminară şi depunerea în plămîni.

Afecţiunile pulmonare pot să influenţeze şi ele pătrunderea şi depunerea în plămîni. Infecţiile microbiene micşorează volumul de aer inspirat; afecţiunile obstructive (carcinom, astm, bronşite, emfizem) produc tuse, modificări în ritmul rspirator şi cardiac, etc. Acestea pot duce la creşterea depunerii inerţiale.

Clearance–ul particulelor aerosolizate, îndepărtarea lor din alveole, este produsă prin diferite mecanisme:tuse, strănut, transport mucociliar, absorbţie sistemică; fagocitoză; etc.

Mărimea particulelor solide sau lichide în aerosoli variază (1–10 micrometri) şi se poate exprima prin diametrul aerodinamic, d_{ae} :

$$d_{ae} = \rho^{1/2} d$$

unde ρ este densitatea particulei iar d este diametrul observat.

Un model matematic a fost propus pentru calcularea timpului de rezidenţă şi a fracţiilor din doză în trei zone funcţionale ale tractului respirator: regiunea nazofaringiană, zona traheobronşică şi regiunea pulmonară (alveolară) (11).

Depunerea în mucoasa ciliată se constată pentru particule între 5–9 μm la o inhalare lentă, şi între 3–6 μm la o inhalare rapidă. Depunerea alveolară depinde de modul de inhalare şi reţinerea respiraţiei. Reţinerea expiraţiei favorizează depunerea particulelor mici. Pentru a evalua efectul reţinerii respiraţiei asupra depunerii particulelor s–a definit eficinţa sedimentării S :

S = (distanţa pe care particulele cad în timpul reţineriii respiraţiei)/ (diametrul mediu al regiunii tractului respirator)

Diemetrele medii ale unor regiuni respiratorii sunt de 5 cm pentru gură, 0,2 cm pentru regiunea traheobronşică, 0,073 cm pentru regiunea pulmonară (alveolară). Cînd eficienţa sedimentării a fost >1 S s–a considerat egal cu unitatea. Volumul total al plămînolor după inhalaţie, Vt = 3000 cm^3, s–a împărţit la 30, 170 şi 2800 cm^3 pentru gură (G), regiunea traheobronşică (TB) şi regiunea pulmonară (P). pentru fiecare mărime a particulelor, fracţia dozei expirate E este:

$$E = 1 - (f_G + f_{TB} + f_P)$$

unde termenii din paranteză reprezintă fracţia aerosolului depus în fiecare din cele trei regiuni. în timpul reţinerii respiraţiei fracţii suplimentare vor sedimenta în funcţie de eficienţa sedimentării şi raportul volumului regional faţă de cel al plămînilor. Fracţia dozei sedimentate (FDS) după reţinerea respiraţiei este:

$$FDS = E (SV_r / V_t)$$

unde V_r este volumul regional pentru regiunile G, TB sau P iar V_t este volumul total după inspiraţie (3000 cm^3).

Cercetarea a arătat că pentru particulele de 3µm reţinerea respiraţiei este corespunzătoare pentru depunerea particulelor în regiunea alveolară (FDS pentru P este 0,252); reţinerea respiraţiei nu este corespunzătoare pentru depunerea acestor particule în gură (FDS pentru G = 0,00054) şi nici în regiunea traheobronşică (FDS pentru TB = 0,0153).

Folosind un model experimental de perfuzare a plămînilor izolaţi de şobolan şi fluoresceina ca substanţă model, aerosolizată în picături de 3–4 µm, prin administrare 20 minute sub diferite frecvenţe de respiraţie (cicluri/min) s–a realizat un model al depunerii şi absorbţiei. Doza totală administrată D poate fi împărţită în cantitatea transferabilă A care difuzează în perfuzat conform unei cinetici de ordinul întîi caracterizat de constanta de viteză k, şi o cantitate netransferabilă N .

Raportul cantitate transferabilă / cantitate depusă, creşte la o frecvenţă respiratorie mare, cu un volum respirator curent crescut (cantitatea de aer care intră în plămîni cu fiecare inspiraţie sau care părăseşte plămînii cu fiecare expiraţie), şi cu descreşterea mărimii particulelor aerosolului.

1.9.3.Absorbţia substanţelor medicamentoase administrate pe cale pulmonară

Absorbţia substanţelor medicamentoase aerosolizate şi depuse în diferite zone ale căilor respiratorii este dependentă de locul depunerii şi circulaţia sanguină din zonă. Iniţial poate avea loc metabolizarea substanţei medicamentoase. Absorbţia se produce şi după înghiţirea unei porţiuni din aerosol, precum şi prin înghiţirea secundară, după clearance–ul pulmonar.

Substanţele medicamentoase lipofile se absorb prin difuzie pasivă cu viteză ce depinde de coeficientul de repartiţie lipide/apă. Substanţele hidrofile se pot absorbi prin difuzie prin porii apoşi ai membranei. Unele substanţe se absorb prin difuzie activă (parţial cromoglicatul). Absorbţia pulmonară este mai rapidă decît cea din tubul digestiv, maximul concentratiei plasmatice al unor medicamente administrate prin aerosolizare fiind la 30–60 minute.

Calea pulmonară s–a dovedit eficentă pentru administrarea medicamentelor necesare tratamentului astmului bronşic.

Substanţele medicamentoase care se administrează sub formă de aerosoli aparţin cîtorva clase farmacologice: cromoglicat de sodiu, corticosteroizi (beclometazona, betametazona, budenozida), agonişti beta adrenoceptori (salbutamol, terbutalina, fenoterol), anticolinergice (aropina, ipatropium), metilxantine (teofilină), mucolitice (N–acetilcisteină),etc.

In tratamentul astmului se folosesc cîteva categorii de medicamente care se formulează ca aezrosoli. Dintre acestea se consideră esenţiale: bronhodilatatoare cu acţiune scurtă beta agonişti (salbutamol, terbutalină, fenoterol); steroizi de inhalare (beclometazona, budenozida, fluticazona); antiinflamatoare nesteroidiene (cromoglicat, nedocromil); bronhodimlatatoare anticolinergice (ipratropium, oxitropium); bronhodilatatoare cu acţiune lungă beta agonişti (salmeterol, formoterol) ; combianţii de două sau mai multe substante active.

Farmacocinetica medicamentelor inhalate a fost cercetată de diferiţi autori (14).

Substanţele medicamentoase simpatomimetice depuse în bronhii prin aerosolizare se absorb rapid. Concentraţia maximă plasmatică se atinge între 30 minute şi 60 minute (terbutalină, izoprenalină, fenoterol). Cromoglicatul disodic greu absorbit din tractul digestiv, aerosolizat sub formă de pulbere a produs concentraţii plasmatice maxime după 15 minute. Budesonida, un glucocorticoid sintetic, administrat ca aerosol presurizat, a produs concentraţii plasmatice maxime după 10 minute. Concentraţiile plasmatice medicamentoase scad apoi exponenţial în timp.

După depunerea în plămîni unele substanţe medicamentoase pot fi metabolizate. Izoprenalina poate fi metabolizată 30%. Isoetarina, alt medicament simpatomimetic, are o metabolizare similară. Terbutalina însă nu se metabolizează în plămîni (în timp ce după administrarea orală suferă un important efect al primului pasaj hepatic) şi nici cromoglicatul disodic.

Farmacocinetica medicamentelor administrate ca aerosoli pulmonari este importantă pentru alegerea medicaţiei. Astfel în cazul glucocorticoizilor pentru inhalaţie este nevoie ca să posede o acţiune topică mare în căile respiratorii şi o inactivare rapidă după absorbţie sistemică sau după absorbţie gastrointestinală. Aceasta va determina o acţiune farmacologică locală în căile respiratorii şi va evita reacţii secundare sistemice. Un comportament farmacocineztic apropiat de aceste deziderate îl au dipropionatul de beclometazonă, flunisolida, butesonida, în timp ce alţi glucocorticoizi ca prednisolona, dexametazona, nu pot fi utilizaţi ca medicamente de inhalaţie.

Formele farmaceutice în care se prepară substanţele medicamentoase pot fi: soluţii; suspensii; emulsii; pulberi.

In scopul eliberării medicamentului sub formă de aerosol se folosesc: recipiente presurizate de condiţionare şi preparare a aerosolilor, unele cu valvă dozatoare; nebulizatoare; inhalatoare pentru pulberi.

Recipientele presurizate folosesc drept propulsori hidrocarburi fluorurate şi clorurate. Astăzi se impun restricţii privind utilizarea lor, recomandările Uniunii Europene şi

Agentiei Naţionale a Medicamentului fiind de înlocuire treptată a lor deoarece sunt implicaţi în teoria deleţiei de ozon a atmosferei pământului. Alternativa o poate constitui folosirea inhalatoarelor de pulberi, sau înlocuirea cu alţi propulsori, fără riscul amintit. Folosirea nebulizatoarelor este aplicată doar în clinici şi reprezintă cîteva procente din totalul medicamentelor sub formă de aerosoli. În acest caz soluţia medicamentoasă se introduce în dispozitivul de aerosolizare . Inhalatoarele pentru pulberi au un dispozitiv tubular, cu un rotor acţionat prin aspirare cu gura de către pacient, care fluidizează o pulbere medicamentoasă plasată în lăcaşul de aerosolizare al dispozitivului(Aerohaler–Abbott; Spinhaler–Fisons,etc).

In cazul dispozitivelor presurizate de aerosolizare este importantă construcţia valvei care este responsabilă de mărimea particulelor produse şi forma jetului de particule eliminat la apăsarea pe actuator (buton) (fig.1.41)

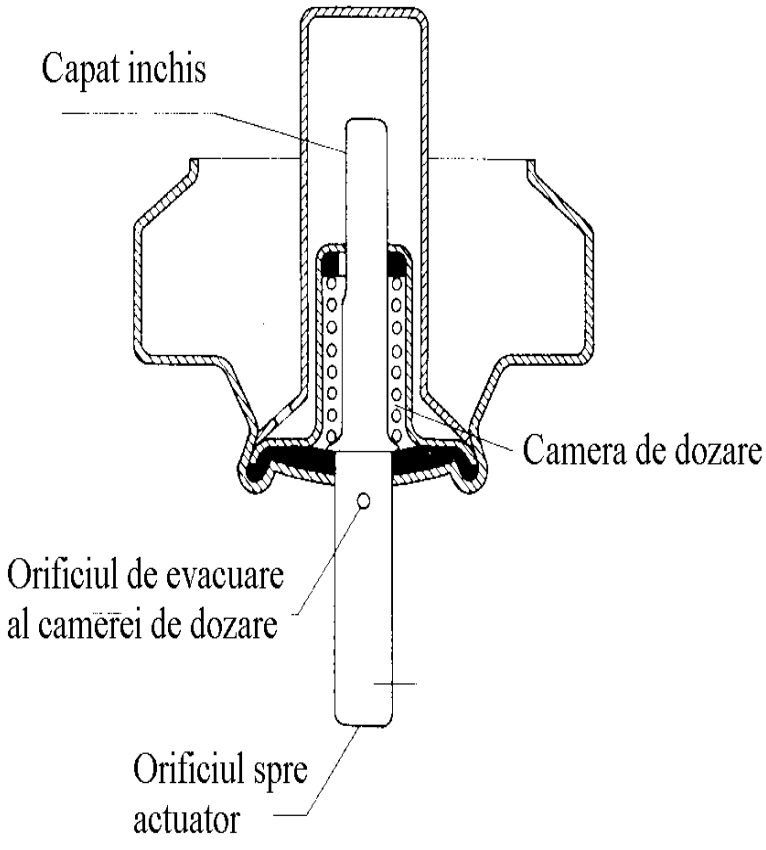


Fig.1.41 Valvă dozatoare

Un dispozitiv suplimentar aplicat la ieşirea aerosolului, un prelungitor (spacer), permite depunerea după formare a picăturilor mai mari, orientînd spre căile repiratorii ale pacientului un aersol cu o polidispersie mai redusă a particulelor şi de fineţea dorită (fig. 1.42)

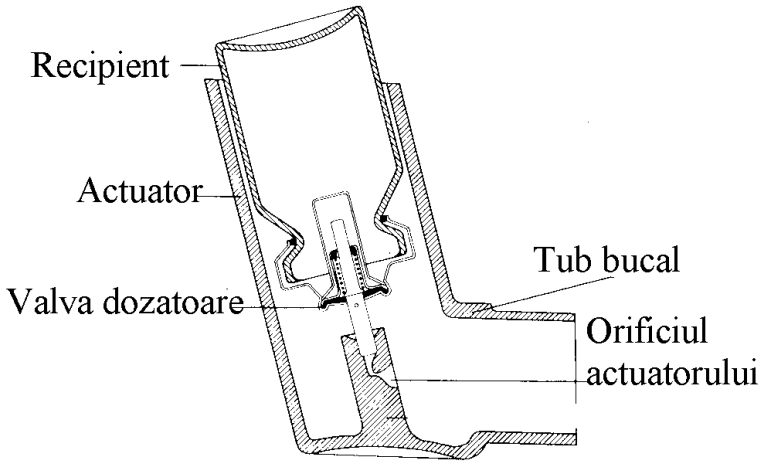


Fig.1.42 Dispozitiv presurizat de condiţionare şi preparare a unui aerosol de inhalare, impreuna cu prelungitorul bucal

Formularea medicamentelor presurizate de aerosolizare trebuie să asigure solubilitatea substanţei medicamentoase şi a substanţelor ajutătoare (concentratul) în propulsor, emulsionarea concentratului sau suspendarea particulelor medicamentoase în propulsor. Se asigură de asemenea toate caracteristicile de calitate ale medicamentului: stabilitate fizico–chimică, puritate microbiologică, mărimea particulelor la suspensii, stabilitatea emulsiei, etc. În cazul pulberilor de aerosolizare substanţa medicamentoasă micronizată se dispersează pentru diluare într–un excipient inert (lactoză) şi se condiţionează în capsule gelatinoase al căror conţinut se plasează în inhalator în momentul în care se administrează doza.

In concluzie, calea pulmonară de administrare a unor substanţe medicamentoase oferă oportunitatea folosirii aerosolilor medicamentoşi pentru acţiune în diferite zone ale

căilor respiratorii, administrarea pulmonară fiind consacrată terapiei antiastmatice. Cunoaşterea proprietăţilor biofarmaceutice ale acestui sistem dispers, ale modului de formulare şi condiţionare în sistemele de aerosolizare, precum şi factorii fiziologici care intervin în depunerea şi absorbţia aezrosolilor poate conduce la o terapie eficientă şi sigură. Necesitatea înlocuirii freonilor ca agenţi propulsori reclamă studii pentru variante de alternativă, eficiente şi sigure.

BIBLIOGRAFIE

1.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
2.Wilson C.G., Washington N.: Physiological Pharmaceutics; Biological barriers to drug absorption. Ellis Horwood LTD., New York, 1990
3.Moren F.:Presurized aerosols for oral inhalation. Int.J.Pharm., 8,1–10,1981
4.Aiache J.M.: cap.11: Etude biopharmaceutique des medicaments administres par voie pulmonaire: les aerosols. În: Galenica 2. Biopharmacie.,J.M.Aiache, J.Ph.Devissaguet, A.M.Guyot–Hermann (Eds), Tecnique et Documentation, Paris,1978
5.Schulz H.: Mechanisms and factors affecting intrapulmonary particle deposition: implications for efficient inhalation therapies. Pharm.Sci.Technol.Today, 1,"36–344,1998
6.Brain J.D.,Valberg P.A.: Deposition of aerosol în the respiratory tract. Am.Rev.Resp.Dis., 120, 1325–1373,1979
7.Sciarra J.J.: Pharmaceutical and Cosmetic Aerosols.J.Pharm.Sci., 63, 1815–1836,1974
8. Brain J.D., Valberg P.A., Sneddon S.: cap.5: Mechanisms of aerosol deposition and clearance. in:Aerosols în Medicine. Moren F., Newhouse M.T., Dolovich M.B.(Eds.), Elesevier, 1985
9.Gonda I.: Development of a sistematic theory of suspension inhalation aerosols.I.Int.J.Pharm., 27, 99–116, 1985
10.Polli G.P.,et al.: Influence of formulation on aerosol pareticle size. J.Pharm.Sci., 58,484–486,1968ţ
11.Byron P.R.: Prediction of drug residence times în regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation. J.Pharm.Sci., 75,433–438,1Ş986
12.Vidgren M., et al.: in vitro and in vivo deposition of drug particles inhaled from pressurized aerosol and dry powder inhaler. Drug Dev.Ind.Pharm., 14, 2649–2665,1988
13.Dalby R.N., Byron P.R.: Comparison of output particle size distributions from pressurized aerosols formulated as solutions or suspensions. Pharm.Res. 5.36_39.1988
14. Pauwels R.: Pharmacokinetics of inhaled drugs. Cap.8 în: Aerosols în Medicine. F.Moren, M.T.Newhouse, M.B.Dolovich (Eds.), Elesevier, 1985

1.10.ABSORBŢIA PARENTERALĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Medicamentele administrate parenteral, pe cale intravasculară sau extravasculară, direct în compartimente ale organismului, prin folosirea acului de seringă care învinge principala barieră de apărare a organismului, pielea şi membranele mucoase, sunt destinate unui tratament sistemic .

Din cauza modului de administrare ele trebuie să întrunească cel mai înalt grad de puritate printre formele farmaceutice, sub aspect microbiologic, chimic, mecanic, precum şi biologic, prin absenţa pirogenelor. De obicei sunt medicamente lichide, soluţii sau uneori suspensii. Se administrează prin injectare sau perfuzare. Uneori se administrează şi sub formă de implante. În cazul lor calitatea este definită de stabilitatea fizică a formei farmaceutice, stabilitatea fizico–chimică a substanţei medicamentoase; de puritatea reflectată de sterilitate, apirogenitate şi un grad redus de contaminare cu particule străine; siguranţa clinică sistemică şi toleranţa locală la admnistrare şi prin eficienţa terapeutică.

1.10.1. Căile de administrare parenterală a medicamentelor

Căile principale de administrare a medicamentelor parenterale sunt reprezentate de calea intravasculară (intravenoasă sau intraarterială) şi extravasculară, mai obişnuite fiind calea intramusculară şi subcutanată, dar pe lîngă acestea se folosesc şi altele: intraspinală, intratecală, intracisternală, peridurală, intraarticulară, intracardială, intrapleurală, intraarticulară, intradermală, intraperitoneală,etc.(fig.1.41, fig.1.42, fig.1.43)

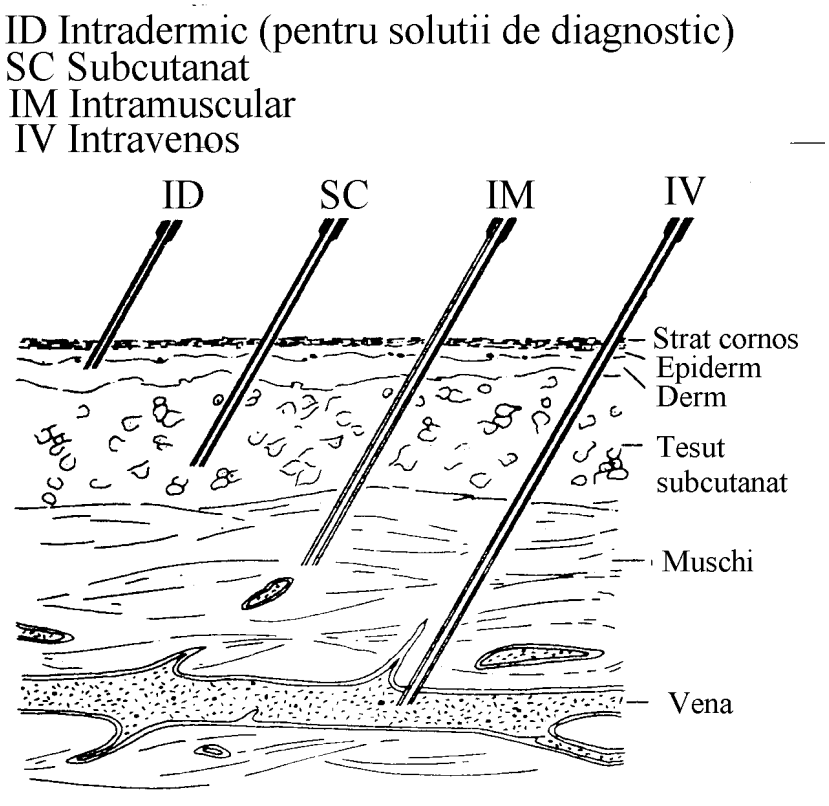


Fig.1.41 Căi de injectare prin piele şi în piele

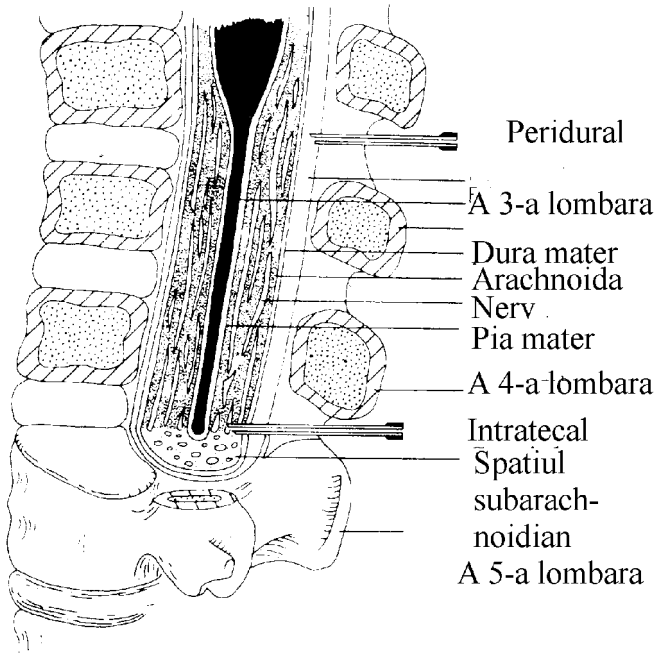


Fig.1.42. Injectarea intratecală şi peridurală

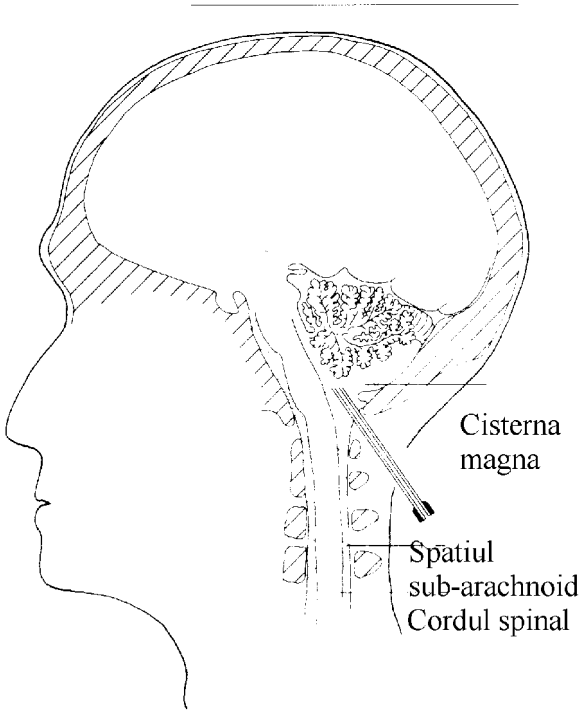


Fig.1.43 Injectarea intracisternală

Calea intravenoasă

Calea intravenoasă (i.v.) este utilizată pentru a injecta direct într–o venă soluţia medicamentoasă apoasă, spre a obţine un efect rapid şi previzibil sau pentru a evita iritarea altor ţesuturi. Se pot administra soluţii injectabile în volume mici, încet, spre a fi diluate în torentul circulator, sau se pot administra volume mari, de soluţii perfuzabile pentru restabilirea echilibrului hidro–electrolitic, acido–bazic, a volemiei, sau pentru alimentare parenterală totală.

Soluţia injecţiei administrată intravenos realizează imediat în sînge o concentraţie maximă, deoarece amestecarea cu singele are loc în cca 4 minute. Prin administrare intravenoasă întreaga doză a medicamentului este biodisponibilă. Injectarea prin puncţie intravenoasă se face cu acul de seringă nr. 20 sau 22, cu o viteză de 1 ml / 10 secunde pentru volume de pînă la 5 ml şi 1ml/20 sec pentru volume mai mari de 5 ml. Volumele de medicament injectate pot fi între 1–100 ml, dar de obicei se injectează volume de 1; 2; 5; 10 ml.

Din cauza pătrunderii rapide în circulaţia generală, există anumite riscuri: iritaţia ; realizarea unor concentraţii mari la organul ţintă şi instalarea şocului medicamentos; dificultatea contracarării unui efect nedorit sau a unui efect toxic prin supradozare, cu excepţia administrării unui antidot, dacă acesta există.

Durata acţiunii medicamentului injectat intravenos depinde de mărimea dozei, şi de proprietăţile farmacocinetice ale substanţei medicamentoase. Timpul de injumataţire al substanţei medicamentoase depinde de structura să chimică şi de faptul că eliminarea este un proces de ordinul întîi, şi nu de mărimea dozei. De aceea substanţele medicamentoase cu timp de înjumatăţire biologică scurt nu pot fi menţinute în circulaţia sanguină pentru o perioadă lungă de timp. În aceste cazuri se preferă administrarea prin perfuzare, adică cu viteză constantă sau picătură cu picătură.

Locul de administrare al injecţiilor intravenoase este în venele proximale mari, cum sunt cele ale braţelor. Din cauza lipsei de sensibilitate a peretelui venelor la durere, cît şi a diluării rapide a medicamentului în circulaţia generală, calea intravenoasă se poate folosi pentru administrarea unor soluţii care ar fi prea iritante pentru alte căi. Totuşi există un risc al trombozelor în cazul administrării unor soluţii puternic iritante, sau cînd administrarea se face în locuri distale, extreme şi mai ales la subiecţi care au probleme circulatorii.

Perfuzarea intravenoasă de cantităţi mari de lichide 100–1000 ml se face cu lichide de uz parenteral destinate înlocuirii volumului plasmatic pierdut (înlocuitori coloidali de plasmă), sau soluţii pentru alimentare parenterală (glucide, aminoacizi, uleiuri vegetale sub formă de emulsie ulei/apă) sau soluţii cu electroliţi sau pentru restabilirea echilibrului acido–bazic. De asemenea se administrează prin perfuzare amestecurile de uz intravenos, adică amestecuri de soluţii perfuzabile cu soluţii injectabile. Aceste amestecuri de uz intravenos se pot face doar atunci cînd nu există risul unor interacţiuni fizico–chimice care să producă incompatibilităţi farmaceutice, sau riscul de degradare a substanţei medicamentoase, sau riscul de interacţiuni medicamentoase farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative clinic.

Administrarea cantităţilor mari de lichide de uz parenteral se face cu ajutorul unui cateter luînd masuri de precauţie pentru evitarea infecţiilor locale sau sistemice precum şi a tromboflebitelor.

Administrarea intraarterială

Administrarea intraarterială este tot o cale de administrare directă în circulaţia sistemică, dar este mult mai periculoasă şi este mult mai rar folosită. Ea se foloseşte uneori în clinică, la pacieţi la care plasarea cateterului se face sub observaţie radiologică, după descoperirea arterei. Efectul medicamentos este instantaneu.

Calea intramusculară

Administrarea intramusculară (i.m.) este a două în urma căii intravasculare în ceea ce priveşte rapiditatea manifestării răspunsului. Injecţiile se fac de obicei în muşchii gluteal, deltoid sau vastul lateral. Se injectează volume de medicament între 1–5 ml, rar 10 ml. Inaintea injectării se aspiră pentru siguranţă ca medicamentul să nu se injecteze intravenos. Mărimea acului folosit este nr.19–22 .

O problemă de risc o constituie iritarea muşchiului sau a terminaţiilor nervoase, mai ales din cauza unor tehnici necorespunzătoare de administrare.

Pe cale intramusculară se administrează majoritatea tipurilor de medicamente injectabile: soluţii apoase sau uleioase, suspensii apoase sau uleioase, emulsii ulei în apă sau emulsii apă în ulei, soluţii sau suspensii obţinute ex temporae din pulberi destinate preparării de medicamente injectabile.

După administrare în muşchii striaţi se formează un depozit medicamentos la locul injectării, din care se cedează substanţa medicamentoasă care se absoarbe apoi în circulaţia generală. Absorbţia se face deci cu viteze diferite în funcţie de tipul de sistem dispers medicamentos, fiind mai rapidă din soluţii şi mai lentă din suspensii. Concentraţia maximă plasmatică apare la 1–2 ore după injectarea dozei. Alţi factori care pot influenţa viteza absorbţiei depind de viscozitatea preparatului administrat, concentraţia substanţei medicamentoase şi mărimea particulelor în cazul suspensiilor, natura vehiculului, volumul de mecicament injectat, circulaţia capilară sanguină în ţesut, etc.

Calea subcutanată

Administrarea subcutanată (s.c) se face la nivelul ţesutului subcutanat, sub piele, unde se găseşte plexul subpapilar şi subdermic al pielei, care conduc sîngele din capilare direct în sistemul venos. Locurile în care se administrează s.c. sunt cele mai:multe porţiuni ale braţelor şi picioarelor, precum şi abdomenul. Se foloseşte acul de seringă nr. 22 sau 23, verificînd prin aspiraţie să nu fi pătruns într–o venă.

Se injectează cantităţi mici de medicament, de pînă la 1 ml, rar 2 ml. Substanţele medicamentoase administrate pe această cale de administrare se absorb cu o viteză maimică decît cele administrate i.v. sau i.m. şi mărimea absorbţiei poate să fie şi ea mai mică.

Există cazuri cînd se administrează s.c. soluţii de glucoză sau electroliţi în cantităţi de 250–1000 ml. Această abordare se face cînd venele nu mai pot fi folosite pentru administrare. Există riscul iritării ţesutului. Preluarea lichidului în circulaţie se face mai dificil, de aceea se asociază cu hialuronidază pentru a creşte absorbţia şi a reduce distensia ţesutului (fig.1.44).

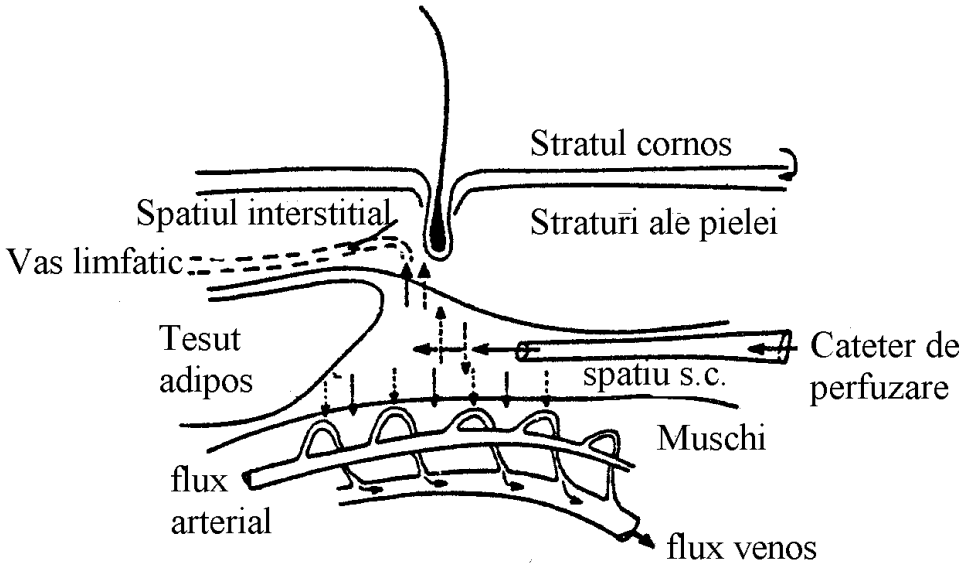


Fig.1.44 Mecanismul absorbtiei unei substanţe medicamentoase din spaţiul subcutanat

Alte căi parenterale

Intratecal. Calea intratecală se foloseşte pentru administrarea medicamentului în lichidul cerebro–spinal, în spaţiul subarachnoid. Se administrează 1–2 ml, după ce în prealabil s–a scos acelaşi volum de lichid cerebro–spinal, spre a nu crea o presiune asupra rădăcinii nervilor spinali.

Intracisternal. Injectare direct în regiunea caudală a creierului, în csterna intracranială, între cerebel şi medulla oblongata.

Epidural (peridural). Injectare înafara membranei durale, în canalele spinal şi caudal.

Intradural: în membrana durală, pentru anestezie durală.

Intraartivcular. Intr–o articulaţie, de obicei pentru efect local (antiinflamator)

Intracardiac. Injecţie direct în inimă (stimulare cu epinefrină în atac sever de cord)

Intrapleural . în cavitatea pleurală sau plămîni.

Intradermic. în piele, în cazul testelor de alergie.

Vasele sanguine

Vasele sanguine formează o componentă a sistemului circulator sanguin. Ele sunt reprezentate de artere (vasele care transportă sîngele de la inimă spre ţesuturi), de capilare (la nivelul cărora se realizează schimburile dintre sînge şi ţesuturi) şi de vene (vasele care transportă sîngele de la ţesuturi spre inimă).

Vasele micii circulaţii sau pulmonare . Mica circulaţie începe de la ventriculul drept de unde sîngele venos este transportat la plămîni prin arterele pulmonare şi este adus în atriul stîng prin venele pulmonare.

Vasele marii circulaţii. Marea circulaţie începe din ventriculul stîng cu artera aortă, prin ramurile căreia transportă sîngele arterial în toate părţile corpului . Din reţeaua capilară, sîngele venos este adus, prin sistemul venelor cave superioară şi inferioară, în atriul drept.

Din punct de vedere al alcătuirii, sistemul cardiovascular are o alcătuire unitară avînd peretele format din trei straturi principale: intimă, medie şi adventice.

Arterele, al căror calibru descreşte de la inimă spre reţeaua capilară, se împart în mari, mijlocii şi mici sau arteriole. Venele, al căror calibru creşte de la capilare la inimă, se împart în venule, vene mijlocii şi vene mari.

Intima este stratul intern al peretelui vascular şi este alcătuită din endoteliu (un strat de celule turtite), sub endoteliu se găseşte un strat conjunctiv cu substanţa fundamentală bogată în mucopolizaharide, şi membrana elastică internă.
Media este o tunică cu structură diferită în funcţie de tipul de vase (fibre elastice sau fibre musculare).
Adventicea este formată din ţesut conjunctiv cu fibre colagene şi fibre elastice.

Capilarele sanguine au calibrul între 4–12 μm şi ajung la un număr de 5 milioane, cu o lungime de cca 2500 km. Peretele capilar este alcătuit din endoteliu, membrana bazală şi periteliu.

1.10.2.Factori biofarmaceutici la administrarea parenterală a medicamentelor

Administrarea unei soluţii injectabile direct în sînge pe cale i.v. este urmată de procesele de distribuţie, metabolizare şi excreţie. Concentraţia substanţei medicamentoase la locul acţiunii farmacologice este proporţională (nu necesar egală) cu concentraţia în plasmă. Factorii care influenţează concentraţia substanţei medicamentoase în plasmă influenţează concentraţia la locul acţiunii.

Factorii cei mai importanţi care determină concentraţia medicamentoasă în plasmă sunt: modul de administrare a medicamentului; preluarea să de către ţesuturile organismului; eliminarea substanţei medicamentoase din organism. Aceste procese includ absorbţia substanţei medicamentoase (excepţie administrarea intravasculară), distribuţia, metabolizarea, excreţia, adică farmacocinetica substanţei medicamentoase în organism. Interacţiunea cu receptorii biologici specifici reprezintă etapa farmacologică a acţiunii medicamentului, care va conduce la efectul clinic al acestuia.

In cazul administrării intravenoase medicamentul este introdus direct în circulaţia generală fără a avea loc un proces de absorbţie. Nivelul concentraţiilor plasmatice depinde de mărimea dozei şi viteza de injectare. Dacă se administrează o doză rapid (bolus) concentraţia maximă se atinge imediat după terminarea injectării. Apoi concentraţia plasmatică medicamentoasă scade progresiv, ca urmare a distribuţiei în ţesuturi şi organe şi a eliminării prin metabolizare şi/sau excreţie urinară. Concentraţiile medicamentoase plasmatice pot fi menţinute o perioadă mai lungă de timp fie prin administrarea de doze repetate intravenos, fie prin perfuzare intravenoasă cu viteză constantă.

Preluarea substanţei medicamentoase de către ţesuturi se face cu o anumită viteză şi într–o anumită cantitate. Fluxul sanguin determină viteza de pătrundere a substanţei medicamentoase în ţesuturi. Viteza de pătrundere a substanţei medicamentoase în ţesuturi depinde de gradientul de concentraţie. La concentraţii plasmatice mai mari viteza este mai mare apoi descreşte proporţional cu fracţia care mai rămîne în plasmă. La echilibru, concentraţiile în plasmă şi ţesut devin egale, după care predomină şi rămîne doar procesul de eliminare, cînd concentraţiile în ţsut şi plasmă scad pînă la eliminarea completă a medicmentului din organism.

Capacitatea de preluare a unei substanţe medicamentoase din plasmă de către un ţesut depinde de coeficientul de repartiţie ţesut/plasmă care reprezintă afinitatea ţesutului pentru substanţa medicamentoasă (raportul concentraţiei în ţesut faţă de cea din plasmă la echilibru). Mărimea coeficientului de repartiţie nu indică mărimea acumulării, deoarece o substanţă medicamentoasă poate fi transportată activ într–un ţesut. Capacitatea de preluare este dependentă şi de masa ţesutului (masa musculară este însemnată cantitativ, cca 50%din greutatea corporală). Acumularea în ţesut poate fi limitată de fluxul sanguin al ţesutului, chiar dacă ţesutul are afinitate mare pentru substaţa medicamentoasă (mai ales după o singură doză, cînd în plasmă nu se menţin concentraţii ridicqte pentru o perioadă lungă de timp). În schimb, în cazul unor doze repetate sau al perfuzării, substanţa medicamentoasă se acumulează încet în ţezsutul cu flux sanguin redus, dar cu coeficient de repartiţie mare pentru ţesut. La încetarea medicaţiei, concentraţia tisulară va scădea treptat servind ca rezervor pentru nivelul său plasmatic.

Eliminarea substanţei medicamentoase din organism se face prin metabolizare şi excreţie.

In cazul administrării parenterale pe o cale de administrare care necesită un proces de absorbţie a substanţei medicamentoase de la locul de injectare aşa cum este cazul administrării i.m. sau s.c., o etapă limitantă a farmacocineticii şi etapei farmacodinamice o poate constitui cedarea substanţei medicamentoase şi absorbţia în circulaţia generală. În aceste procese intervin factori fiziologici şi farmaceutici deopotrivă.

Fiesutul muscular este format în principal din fibre striate şi posedă o vascularizaţie bogată. Intr–un volum de 20 mm^3 de masă musculară există cca 200 fibre musculare şi 700 capilare sanguine. Fluxul sanguin este diferit în funcţie de localizarea anatomică. Cu cît fluxul sanguin este mai mare, cu atît clearance–ul substanţei medicamentoase injectată i.m. este mai mare.

Fiesutul subcutanat este un ţesut conjunctiv format din fascicule de fibre de colagen şi fibre elasatice bogate în elastină, distribuite într–o reţea de substanţă fundamentală de viscozitate crescută, avînd drept component principal acidul hialuronic.Tesutul subcutanat este vascularizat dar debitul sanguin este redus (1 ml / min pentru 100 g ţesut).

Din cele relatate mai sus rezultă că absorbţia substanţelor medicamentoase injectate i.m. poate fi mai rapidă decît după injectare s.c. pe considerente fiziologice, în special determinate de un flux sanguin mai crescut la nivelul ţesutului muscular.

In ceea ce priveşte factorii farmaceutici care pot influenţa biodisponibilitatea din preparatele parenterale injectate i.m. sau s.c. aceştia depind de viteza de cedare din forma farmaceutică şi de viteza de transfer a substanţei medicamntoseprin emembrana biologică. (fig.1.45)

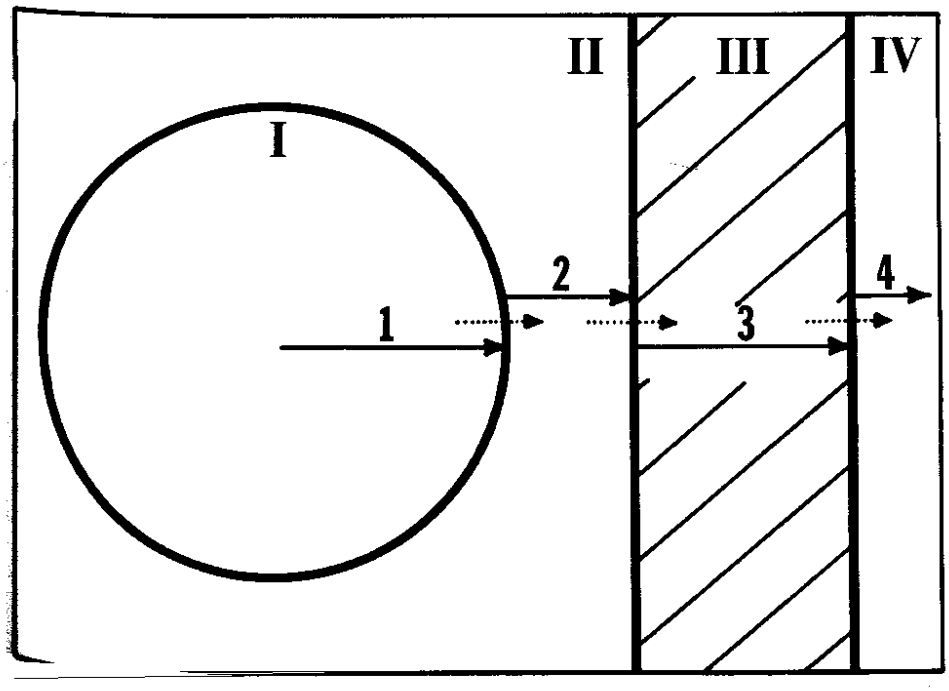


Fig.1.45 Schema unui model al absorbţiei substanţei medicamentoase din forma farmaceutică administrată i.m. sau s.c., în sînge

Etapa 1: Cedarea substanţei medicamentoase din forma farmaceutică (I) în lichidul biologic (II)
Etapa 2: Difuzia substanţei medicamentoase din forma farmaceutică din lichidul biologic la membrana absorbantă (III)
Etapa 3: Transferul substanţei medicamentoase prin membrana biologică în sînge

Etapa 4:Transportul substanţei medicamentoase prin sînge

In cazul administrării extravasculare i.m. sau s.c. are loc absorbţia substanţei medicamentoase în sînge, concentraţia creşte treptat pînă ajunge la un maxim (Cmax) după un timp Tmax, după care scade treptat pînă la eliminare completă în cazul în care nu se administrează o nouă doză. Curba concentraţiei plasmatice diferă de cea observată după administrare intravenoasă deoarece în ultimul caz concentraţia plasmatică ajunge la valoarea maximă imediat după injectare apoi scade exponenţial, deci lipseşte etapa absorbţiei.

O altă caracteristică a injectării i.m. sau s.c. etste aceea că procesul absorbţiei poate fi influenţat de diferiti factori fiziologici şi farmaceutici, ceea ce face ca profilul absorbţiei să difere, antrenînd după el modificarea nivelului plasmatic medicamentos. Aceşti factori pot influenţa atît viteza de absorbţie cît şi mărimea absorbţiei. Intre calea i.m. şi cea s.c. există diferenţe fiziologice care determină o absorbţie mai rapidă în cazul căii i.m. (flux sanguin mai mare). Factorii farmaceutici depind de tipul formei farmaceutice şi de proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase.

In cazul administrării de soluţii injectabile apoase soluţia se amestecă cu lichidul biologic de la locul injectării, iar moleculele substanţei medicamentoase difuzează spre membrana biologică absorbantă spre a traversa în sînge. Difuzia urmează legea lui Fick. Ea este proportională cu coeficientul de difuzie al moleculelor, cu mărimea suprafeţei de difuzie şi cu gradientul de concentraţie, fiind invers proporţională cu grosimea mediului apos care trebuie străbătut.

Creşterea difuziei poate avea loc prin creşterea concentraţiei substanţei medicamentoase în medicament. Aceasta depinde de solubilitatea să în apă şi poate fi mărită prin diferite procedee farmaceutice. Un procedeu utilizat îl constituie folosirea de cosolvenţi, adică asocierea la vehicului apos a unor solvenţi miscibili cu apa dar cu o polaritate mai mică (constantă dielectrică mai mică). În acest fel creşte cantitatea de substanţă nepolară, greu solubilă în apă, în solventul a cărei polaritate s–a micşorat cu ajutorul cosolvenţilor (alcool etilic, propilenglicol, etc). Folosirea necorespunzătoare a cosolvenţilor, în cantităţi prea mari, poate determina iritaţia ţesutului de la locul de injectare, şi micşorarea vitezei d absorbţie şi a cantităţii de substanţă medicamentoasă absorbită.

In cazul unei suspensii a substanţei medicamentoase în apă, apare un alt element limitant al vitezei de cedare: dizolvarea particulelor substanţei medicamentoase în solvent, în depozitul de la locul injectării. Aceasta depinde de factorii ecuaţiei Noyes – Whitney: mărimea particulelor care se dizolvă, coeficientul de difuzie al moleculelor, gradientul de concentraţie dintre solubilitatea substanbţei în solvent şi cea din mediul de dizolvare şi grosimea stratului de solvent adiacent particulelor care se dizolvă. În cazul în care absorbţia prin membrana biologică se produce uşor, viteza de absorbţie poate creşte prin creşterea solubilităţii substanţei medicamentoase în mediul de dizolvare prin creşterea gradului de dispersie a particulelor şi a concentraţiei substanţei medicamentoase suspendate. Dacă viteza de absorbţie prin membrană este etapa limitantă de viteză, factorii de mai sus nu au o influenţă semnificativă asupra procesului global. Folosirea unor particule mai mari ale substanţei suspendate, poate prelungi durata procesului.

Dacă medicamentul injectat este o soluţie sau o suspensie uleioasă un alt fenomen intervine suplimentar ca factor de limitare a difuziei. Prezenţa vehiculului uleios determină o diminuare a vitezei de transport a moleculelor dizolvate (din cauza vizcozităţii mai mari) iar dizolvarea particulelor suspendate în ulei se va face cu o viteză diferită decît în apă, dependent de proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase. Inafară de acestea, moleculele dizolvate în ulei, trebuie să părăsească acest mediu spre a trece în mediul apos hidrofil al lichidului biologic şi aceasta depinde de lipofilia (hidrofilia) moleculelor substanţei medicamentoase. Cu cît lipofilia este mai mare, cedarea din solventul uleios se va face mai lent către mediul biologic. Ambii factori menţionaţi (viscozitatea şi coeficientul de repartiţie) nu influenţează însă semnificatiov cedarea, mai ales datorită faptului că injecţiile nu pot avea o viscozitate prea mare din considerente de pasaj prin acul de seringă. Un efect semnificativ îl reprezintă însă micşorarea vitezei de dizolvare a particulelor în suspensie în mediul uleios, ceea ce a condus la forme cu cedare prelungită cu acest sistem dispers farmaceutic.

Folosirea emulsiilor ulei în apă pentru uz parenteral este mai rară, la fel şi a celor apă în ulei. Un număr redus de exemple există însă pe piaţa medicamentului. În cazul emulsiilor ulei în apă, substanţa medicamentoasă dizolvată în faza uleioasă trebuie să părăsească acest mediu la interfaţa cu mediul biologic apos, cu o viteză ce depinde de coeficientul de repartiţie lipide/apă . La emulsiile apă în ulei transferul din mediul intern apos în cel extern uleios şi apoi din acesta în mediul apos biologic reprezintă etape suplimentare ale cedării care pot prelungi procesul şi implicit absorbţia prin membrana biologică. O grăbire a proceselor enumerate în cedare poate avea loc prin creşterea gradului de dispersie a fazei interne în cea externă, dependent de energia mecanică folosită la emulsionare şi de proprietăţile emulgatorului.

Cele mai multe substanţe medicamentoase administrate în soluţii injectabile pe cale i.m. sau s.c. se absorb printr–un mecanism de difuzie pasivă.

Difuzia substanţei medicamentoase prin ţesutul endotelial din depozitul medicamentului injectat poate fi descrisă cu legea lui Fick.

$$dN/dt = DA(dC/dx)$$

unde dN/dt este viteza de pătrundere, N este cantitatea de substanţă medicamentoasă care străbate ţesutul, iar t este timpul.

Viteza este proporţională cu coeficientul de difuzie, cu mărimea suprafeţei de absorbţie A, a membranei expusă soluţiei, şi cu gradientul de concentraţie dC/dx a substanţei medicamentoase prin membrană.
Ecuaţia de mai sus se poate aproxima astfel:

$$dN/dt = (DAK)/h) (Cs–Cb)$$

unde termenul dx a fost înlocuit cu h şi care reprezintă grosimea membranei ţesutului i.m. sau s.c., iar termenul dC a fost înlocuit cu produsul K(Cs–Cb). K este coeficientul de repartiţie al substanţei medicamentoase între membrana lipidică şi faza apoasă la locul injectării sau lichidele organismului. Cs–Cb este diferenţa între concentraţia substanţei medicamentoase la locul injectării, Cs (solubilitatea în vehicul în depozitul

de la locul injectării), şi concentraţia să în lichidele organismului, sînge, limfă, etc, după absorbţie, Cb.

Termenul Cb poate fi neglijat deoarece concentraţia substanţei medicamentoase în organism este foerte mică în comparaţie cu concentraţia să la locul injectării, iar ecuaţia se poate scrie:

$dN/dt = DAKCs / h$

Dacă se consideră că volumul medicamentuli injectat, Vs, la locul de absorbţie este constant în perioada cercetată, viteza de absorbţie va fi:

$dN/dt = DAKQ/ hVs$

unde Q este cantitatea substanţei medicamentoase la locul injectării, la orice timp. Ecuaţia de mai sus se poate reduce la:

$dN/dt = PQ$

unde
P este constanta de viteză a absorbţiei exprimata în unităţi de $timp^{-1}$. Viteza de absorbţie este direct proporţională cu D, Q, K şi invers proporţională cu h şi Vs. Timpul de înjumătăţire al absorbţiei de la locul injectării ($t_{1/2}$) se poate afla din dreapta logaritmilor fracţiunilor de substanţă medicamentoasă care mai rămîn la locul de injectare, în funcţie de timp. Timpul de înjumătăţire este în relaţie de inversă proporţionalitate cu constanta de viteză a absorbţiei:

$P = 0,693 / t_{1/2}$

Rezultă din cele descrise că viteza de absorbţie poate fi modificată prin cîteva mijloace în cazul administrării parenterale a medicamentelor pe o cale care necesită un proces absorbtiv.

Se pot obţine concentraţii plasmatice mai mari dacă soluţia vine în contact cu o suprafaţă mai mare de ţesut, deoarece viteza de absorbţie este direct proporţională cu mărimea acestei suprafeţe.

Volumul soluţiei injectate este invers proporţional cu viteza absorbţiei. Este de aşteptat ca volume mici de medicament injectat să determine o absorbţie mai rapidă a substanţei medicamentoase .

O concentraţie mai mare a substanţei medicamentoase în depozitul de medicament injectat va favoriza absorbţia să cu o viteză mai mare. Desigur că acest mlucru este valabil în cazul substanţelor micromoleculare, deoarece pentru cele cu molecule mari (proteine) coeficientul de difuzie este mult mai mic deît în cazul substanţelor micromoleculare, iar creşterea concentraţiei va duce doar la prelungirea timpului de absorbţie.

Absorbţia medicamentelor acizi sau baze slabe va depinde şi de pKa substanţei şi pH mediului, ştiind că transferul moleculelor neionizatre prin membrana biologică liăpofilă se face mai uşor decît în cazul formelor ionizate, mai hidrofile. Astfel, în cazul unui medicament bazic, valori mai ridicate de pH favorizează transferul moleculelor preponderent în forma neionizată.

Absorbţia substanţelor medicamentoase din soluţii apoase poate fi prelungită în prezenţa unoe agenţi de creştere a viscozităţii (polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză, etc) ca urmare a reducerii vitezei de difuzie a moleculelor. Folosirea unui solvent uleios în locul apei va determina atît o reducere a vitezei de difuzie, cît şi cedarea din faza uleioasă în cea hidrofilă a mediului biologic, funcţie de coeficientul de repartiţie a substanţei medicamentoase. Suspensiile vor produce o cedare prelungită în comparaţie cu soluţiile, deoarece particulele suspendate trebuie mai întîi să se dizolve. Astfel fracţia din doza de medicament în stare de suspensie (cristale de complex al insulinei cu zincul) care rămîne la locul de injectare s.c. este proporţională cu rădăcina cubică a cantităţii injectate:

$$(W/Wo)^{1/3} = 1 - kt$$

unde Wo şi W sunt cantitatea iniţială şi cea care rămîne la timpul t din substanţa medicamentoasă, k este constanta de viteză a absorbţiei.

O prelungire a timpului de absorbţie a substanţei medicamentoase poate fi realizată cu ajutorul sistemelor microparticulate, microcapsule sau microsfere transportoare de substanţe medicamentoase, sau a unor emulsii complexe, precum şi prin folosirea unor implante de cristale sau sisteme microparticulate.

Progresele în cedarea substanţelor medicamentoase cu viteză controlată au condus la sisteme cu cedare autoreglabilă, în funcţie de un factor de control din mediu. Aşa s–a realizat un sistem cu cedare autoreglabilă (feed–back) a insulinei dintr–un sistem de cedare în care insulina glicozilată a fost cuplată cu concanavalina A (o lectină). În prezenţa glucozei, insulina este cedată înafara sistemului şi glucoza se leagă de concanavalină. Reducerea concentraţiei de glucoză din sînge, face ca eliberarea insulinei să se facă într–o mai mică proporţie. În acest fel eliberarea insulinei se face în funcţie de nivelul glicemiei (11).

In concluzie, rezultă din cele descrise mai sus că în cedarea substanţei medicamentoase din depozitul medicamentos de la locul injectării intervin factori de formulare importanţi, iar proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase vor determina viteza transferului prin membrana biologică în circulaţia sanguină. O importanţă mai mare o au volumul medicamentului injectat, concentraţia substanţei medicamentoase, natura vehiculului, viscozitatea sa, starea moleculară sau suspensie a substanţei în vehicul, factorii care influenţează viteza de dizolvare a particulelor în suspensie, coeficientul de repartiţie lipide/apă a moleculelor substanţei medicamentoase, gradul de ionizare a substanţei medicamentoase dependent de pKa

substanţei şi pH–ul mediului, solubilitatea moleculelor neionizate în membrana biologică lipofilă, etc. Factorii biologici au de asemenea o influenţă, în special locul de injectare, perfuzia sanguină la nivelul depozitului medicamentos injectat, viteza de transfer în membrana biologică, prezenţa enzimelor, a macrofagelor, etc.
Calea parenterală rămîne cea mai importantă pentru administrarea peptidelor medicamentoase. Calea parenterală poate fi utilizată şi pentru administrarea unor medicamente cu cedare prelungită sau a unor sisteme cu cedare controlată.

BIBLIOGRAFIE

1.Boylan J.C., Fites A.L.: Parenteral products, in: Modern Pharmaceutics, G.S.Banker, C.T.Rhodes (Eds.), M.Dekker Inc., New York, 1979, p. 429–478
2.Groves M.J.: Parenteral Technology Manual, Interpharm Press, 2nd ed.,1989
3.Ranga V., Teodorescu Exarcu I.: Anatomia şi fiziologia omului, Editura Medicală, Bucuresti, 1970
4.Hug C.C.: Pharmacokinetics of drugs administered intravenously, Anesth.Analg., 57, 704–723, 1978
5.Simonelli A.P., Dresback D.S.: Principles of formulation of parenteral dosage forms. In:Perspectives în clinical pharmacy, D.R.Francke, H.A.K. Whitney Jr. (Eds.),Drug Intell.Pub., Hamilton, 1972, p.390–420
6. Ballard B.E.: Biopharmaceutical considerations în subcutaneous and intramuscular drug administration. J.Pharm.Sci., 57,357–378, 1968
7.Zuidema J., Pieters F.A.J.M., Duchateau G.S.M.J.E.: Release and absorption rate aspects of intramuscularly injected pharmaceuticals. Int.J.Pharm., 47,1–12, 1988
8.Tuttle C.B.: Intramuscular injections and bioavailability. Am.J.Hosp. Pharm., 34, 965–968, 1977
9.Feldman S.: Physicochemical factors influencing drug absorption from the intramuscular injection site. Bull.Parenter.Drug Assoc.,28,53–63,1974
10.Hilman R.S.: The subcutaneous space: a route for continuous administration of drugs. TIPS, June 1983,245–247
11.Jeong S.Y., Kim S.W., et al.: J.Controlled Release, 1,57,1984

1.11.ABSORBŢIA VAGINALĂ ŞI UTERINĂ

1.11.1.Absorbţia Vaginală

In trecut administrarea pe cale vaginală a unor medicamente a fost făcută fără a avea în vedere posibilitatea absorbţiei substanţei medicamentoase prin epiteliul vaginal. Majoritatea formelor farmaceutice administrate pe cale vaginală, au fost contraceptive. De secole, diferite substanţe au fost utilizate în acest scop, administrarea făcîndu–se sub formă de unguente, paste, geluri, supozitoare, etc. O altă categorie de preparate administrate pe cale vaginală au fost cele cu acţiune antitrichomonazică. Un număr de observaţii au scos la iveală intoxicaţii mortale după administrarea vaginală a unor substanţe toxice (arsenic, clorură mercurică, frnol, iodoform, beladona, etc).

Studii experimentale asupra absorbţiei vaginale au fost destul de puţine. Ele se situează în sec.20, iniţial pe animale. Studii recente, de cîţiva zeci de ani, au dovedit că administrarea vaginală a unor medicamente la femei determină o absorbţie în circulaţia sistemică a unor substanţe medicamentoase, surprinzător de mare, în timp ce altele sunt puţin absorbite. Un exemplu ilustrativ îl reprezintă absorbţia steroizilor pe cale vaginală. O atenţie particulară s–a acordat şi absorbţiei vaginale a unor contraceptive, conţinînd acetat de medroxiprogesteronă, acetat de clormadinonă, noretindronă, gestrinonă, norgestrel, etc, încorporate în inele contraceptive inserate în vagin, avînd o cedare controlată. (1,2).

1.11.1.1.Aspecte anatomice şi fiziologice

Vaginul este un tub fibromuscular care se întinde de la vestibul la partea inferioară a cervixului uterin (fig.1.46)

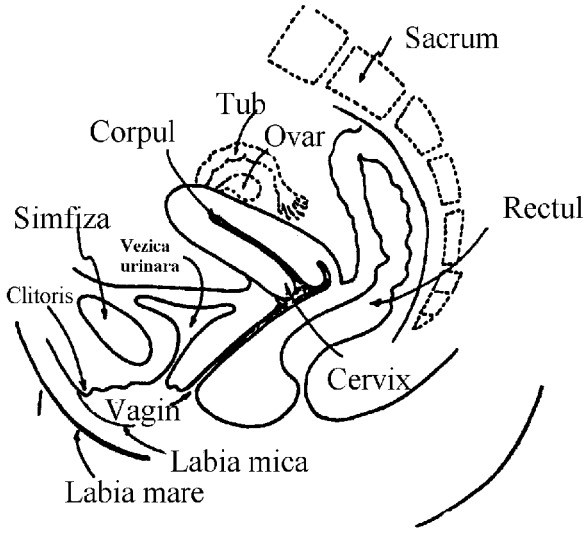


Fig.1.46. Schema imaginii laterale a pelvisului feminin

Peretele anterior al canalului vaginal are 6–7 cm lungime, iar cel posterior 7,5–8,5 cm lungime. Vaginul este alcătuit din trei straturi principale: un start exterior fobros, un strat mijlociu muscular, şi stratul epitelial. Stratul epitelial al vaginului este alcătuit din lamina propria şi suprafaţa epitelială. Epiteliul este necornifiat, epiteliu scuamos stratificat, care suferă modificări cu înaintarea în vîrstă, sub controlul steroizilor ovarieni. Membrana mucoasă formează mici pliuri transverse, şi este umezită de secreţii cervicale.

Valoarea pH–ului normal este 4–5. Sub influenţa unui estrogen, celulele mature din stratul superficial care conţin cantităţi mari de glicogen, care este metabolizat la acid lactic în canalul vaginal pe cqre îl menţine la un pH acid. Valoarea pH–ului acid este reglată şi de producţia altor hormoni ovarieni. Lumenul vaginal este o zonă nesterilă, printre microorganismele preznte se numără specii de Lactobacillus, Bacteroides, Staphylococcus epidermidis, cît şi bacterii potenţial patogene.

Activitatea sexuală diminuă în timpul fazei luteale, iar aceasta este însoţită şi de acţiunea progesteronei asupra vaginului; estradiolul are de asemenea acţiune asupra mucoasei vaginale.

In condiţii nestimulate, vaginul constă într–un spaţiu luminal potenţial, formînd un tub colapsat. Stratul muscular este capabil de contractare dar şi de o enormă dilatare. Anumite variaţii pot avea loc şi ca urmare a excitării sexuale. Aceste variaţii pot avea unele consecinţe asupra rezidenţei pe termen lung a inelelor contraceptive intravaginale.

1.11.1.2.Absorbţia şi efectul medicamentos

Suprafaţa celulelor vaginale este capabilă de absorbţie. Ea apare ca avînd numeroase mici ridicături, creste, de forme neregulate, cu modificări în fazele premenstruală, postmenstruală, menopauză sau sarcină. Sursele de aport sanguin pentru vagin sunt arterele ce provin de la artera iliacă internă, şi care formează un plex în jurul vaginului. Un plex venos bogat înconjoară vaginul cu drenare în vena iliacă internă.

După aplicarea unui medicament sau a unui inel medicamentos intravaginal, au loc o serie de procese de cedare a substanţei medicamentoase şi de absorbţie. Cedarea din produsul farmaceutic sau sistemul de cedare, repartiţia apoi difuzia prin fluidul secreţiei vaginale, preluarea şi apoi pătrunderea prin mucoasa vaginală, apoi transportul şi distribuţia moleculelor absorbite în sîngele sau limfa circulantă, pînă la locul acţiunii.

Luînd exemplul unui inel medicamentos intravaginal, viteza de cedare a substanţei medicamentoase (contraceptiv cu acţiune sistemică) :

$$dQ / dt = 1/2 \, (DpCpA /t)^{1/2}$$

unde Dp este coeficientul de difuzie al substanţei medicamentoase în sistemul farmaceutic; Cp este solubilitatea substanţei medicamentoase în sistem; A este cantitatea iniţială a substanţei medicamentoase pe unitatea de volum a sistemului.

Reprezentarea lui Q funcţie de $t^{1/2}$ va da profilul de cedare. Din porţiunea dreptei se află constanta vitezei de cedare.

După absorbţia substanţei medicamentoase, concentraţia acesteia va fi, în compartimentul central:

$$dC/dt = k_aC_v + k_{tc}C_t - (k_{ct} + k_e)C_c$$

unde ka, ke, ktc sunt constante de viteză pentru absorbţie, eliminare, şi schimb între compartimentul tisular şi cel central, iar Cv, Cc şi Ct sunt concentraţiile medicamentoase în fluidul vaginal care inconjoară sistemul medicamentos, în compartimentul central şi în compartimentul tisular.

In scopul studiului permeabilităţii vaginale se folosesc modele similare cu cel uman dintre cele mai,utilizate fiind iepurele şi maimuţa.

Permeabilitatea membranei este proporţională cu creşterea lipofiliei compuşilor studiaţi. În cazul compuşilor ionizabili, coeficientul de permeabilitate depinde de pH, forma neionizată avînd o permeabilitate mai mare. S–a constatat că secreţia ciclică de hormoni estrogeni în ciclul ovarian induce variaţii în histologia, biochimia şi fiziologia vaginului; în consecinţă mucoasa vaginală poate suferi variaţii ciclice şi în cooportamentul la permeabilitatea faţă de substanţele medicamentoase.

Pentru aprecierea capacităţii de absorbţie a vaginului se vor face cîteva exemplificări.

In cercetări personale, s–a studiat biodisponibilitatea metiltestosteronei după administrare pe cale vaginală sub formă de comprimate, precum şi biodisponibilitatea după administrare orală. Administrarea vaginală a metiltestosteronei conduce la efecte ginecologice şi senologice semnificative, explicabile prin absorbţia corespunzătoare şi bogata vascularizaţie din zona micului bazin. Absenţa efectului primului pasaj hepatic ar putea constitui o altă argumentare a acestui fenomen. Mai mult, doze de 10 mg au avut unele efecte nedorite, interpretate ca urmare a unei absorbţii prea mari şi a unor niveluri crescute în zona micului bazin, ceea ce a necesitat micşorarea dozei.

In alte cazuri însă absorbţia vaginală este insuficientă. Astfel, administrarea vaginală de metronidazol sub formă de supozitoare a dus la niveluri medicamentoase sistemice şi biodisponibilitate nesemnificative comparativ cu administrarea orală sau rectală. Acest fapt arată şi nevoia unei terapii sistemice în infecţia cu Trichomonas, fie pe cale orală fie pe cale rectală.

In literatură sunt numeroase alte exemple care arată absorbţia sistemică semnificativă după administrare vaginală.

Astfel, aministrarea de estrogeni pentru terapia de substituţie a arătat o absorbţie corespunzătoare: estrona, 17–beta–estradiol, estriol. Estrogenii s–au folosit cu succes în tratamentul deficienţei de estrogeni postmenopauză.

Progesterona se absoarbe de asemenea bine după administrare vaginală sub formă de supozitoare. Nivelul plasmatic creste rapid, ajungînd la un maxim la cca 3 ore.

Acetatul de medroxiprogesteronă suprimă ovulaţia administratîn inele intravaginale de silastic. După administrarea de inele intravaginale cu norgestrel concentraţia maximă apare la cca 3 zile de la inserţie, fiind de cca 5 ng/ml şi 10 ng/ml după doze de 50 respectiv 100 mg, şi scad apoi lent pe o durată de cca 15–20 zile.

Prostaglandinele s–au folosit pentru inducerea travaliului, dilatare cervicală înainte de intervenţie chirurgicală, sau pentru avort terapeutic: E1, E2 şi F2α. Administrarea lor pe cale vaginală se face sub formă de comprimate. S–au folosit şi prostaglandine sintetice mai eficiente ca abortive cum este 15–metil–prostaglandina F2α sub forma esterului metilic.

Dintre substanţele medicamentoase antimicrobiene s–a cercetat absorbţia penicilinei aministrată pe cale vaginală în supozitoare, care conduce la niveluri terapeutice.

In schimb, administrarea vaginală sub formă de creme a econazolului, miconazolului, clotrimazolului, nu a condus la niveluri semnificative în circulaţia generală.

Observaţii interesante au fost semnalate cu privire la absorbţia unor proteine, antigene, hormoni. O observaţie asupra reducerii nivelului glucozei sanguine după administrare vaginală de insulină la cîine pancreatomizat, sugerează posibila absorbţie a proteinelor.

Administrarea de preparate spermicide cu nonoxino l–9 (polimeri de nonilfenoxipoli (etileneoxi) etanol, un tensioactiv, arată o absorbţie parţială sistemică. Administrarea complexului iodului cu polivinilpirolidona ca dezinfectant vaginal a arătat o creştere a nivelului seric al iodului total şi anorganic, ceea ce sugerează evitarea folosirii repetate la femei cu sarcină.

1.11.2.Absorbţia uterină

1.11.2.1.Aspecte anatomice şi fiziologice

Dispozitivele intrauterine cu substanţe medicamentoase sunt una din metodele contraceptive temporare actuale, printre care se mai adaugă "pilulele" orale, şi prezervativele sau diafragmele. O metodă ideală de contracepţie ar trebui să fie una care are ca urmare a utilizării cel mai mic număr de naşteri şi cel mai mic număr de zaccidente mortale legat de medicaţie. Oricare dintre metodele de mai sus sunt avantajoase faţă de lipsa de folosire a unui mijloc conraceptiv menţionat, iar dispozitivele intrauterine medicamentoase se situează împreună cu pilulele orale, pe primul loc după criteriile menţionate.

Dispozitivele intrauterine medicamentoase au avut o aniumită evoluţie. Iniţial s–au folosit unele fire metalice, dar care produceau leziuni la aplicare şi păstrare. Ele au fost înlocuite cu sisteme confecţionate din mase plastice (polietilenă, polipropilenă, copolimer de acetat de etilen–vinil, elastomer siliconic, etc). Variantele moderne sunt spiraele din plastic sau inele din plastic. Variantele mai noi sunt dispozitivele medicamentoase intrauterine contraceptive conţinînd cupru sau progesternă (fig.1.47)

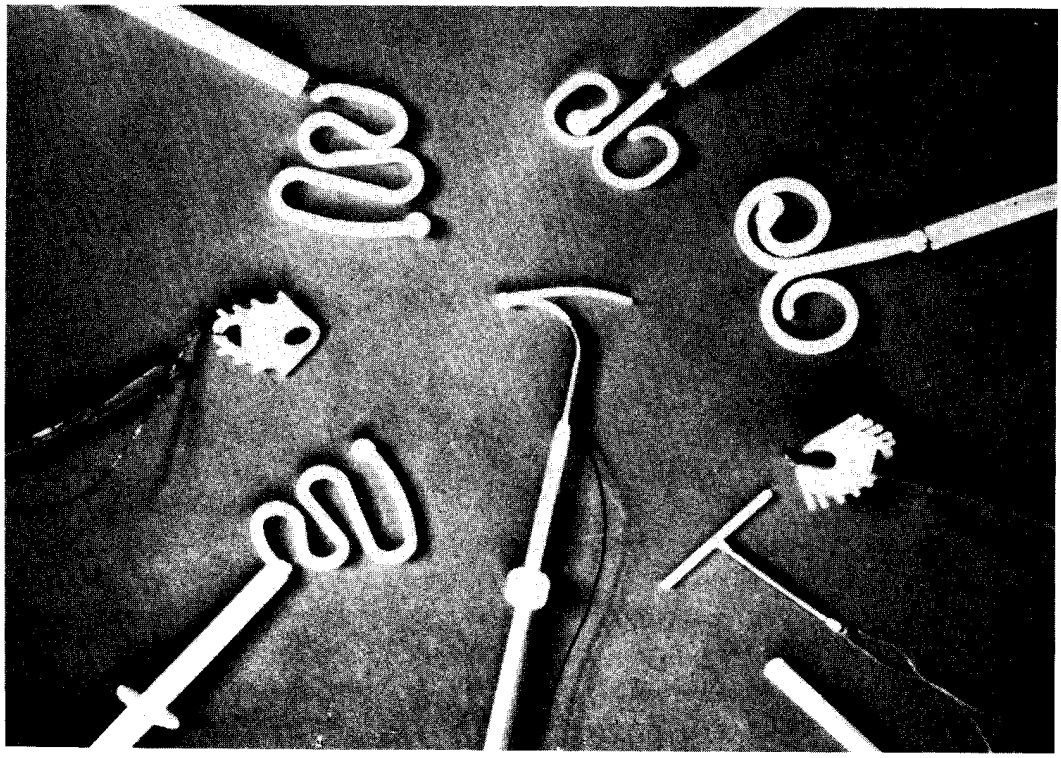


Fig.1.47 Dispozitive intrautene contraceptive

Uterul este un organ muscular situat în partea anterioară a cavităţii pelviene (fig.1.48)

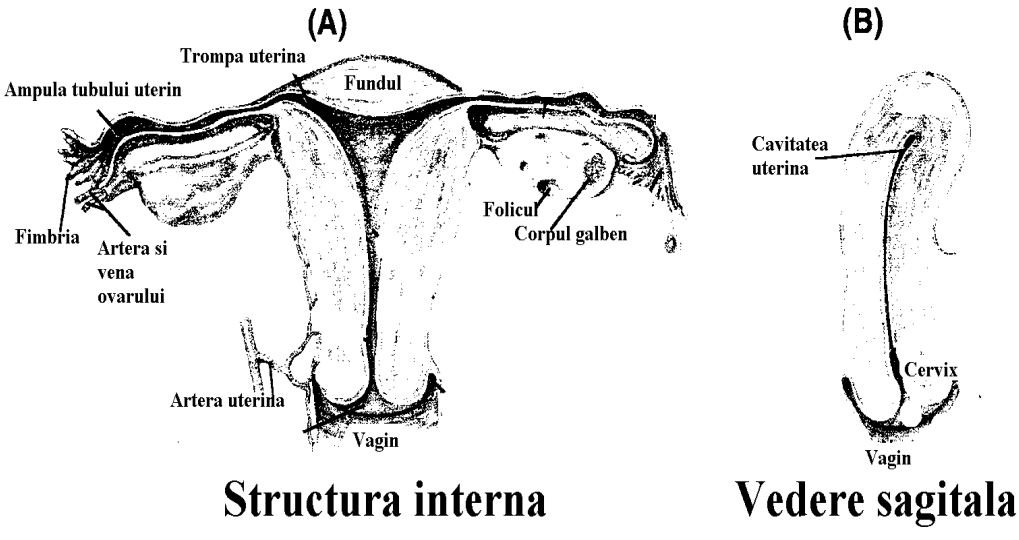


Fig.1.48 Schema sistemului reproductiv femenin vedere transversală (A) şi sagitală(B)

Aspectul cavităţii uterine este triunghiular, are o mişcare liberă, iar anteroposterior apare comprimat.

Peretele utrin are trei straturi. Endometrul este este stratul interior al peretlui uterin şi este o membrană mucoasă. Constă dintr–un epiteliu marginal şi ţesut conectiv. Endometrul este alimentat de două tipuri de artere ce ajung la stratul profund respectiv superficial. Miometrul este al doilea strat, subţire, muscular, din fibre musculare netede intr–un ţesut conectiv. La rîndul său este alcătuit din trei straturi, cel mediu fiind bogat vascularizat. Peritoneul acoperă suprafaţa externă a uterului şi este legat de cavitatea pelviană prin ligamente străbătute de arterele uterine.

Hormonii ovarieni controlează ciclul menstrual. Acesta se observă cu o periodicitate de 28 zile şi durează 46 zile.

Histologic ciclul menstrual are două faze: primele 14 zile (cu începere din prima zi în care apare sîngerarea) este faza foliculară, şi următoarele 14 zile, faza luteală. În faza foliculară se secretă esdil din ovar iar foliculul ovarian creşte şi se deplasează la suprafaţa ovarului. Ovulaţia se manifestă normal în ziua 14. În faza următoare, luteală, corpul luteal este activ iniţial apoi degenerează înintea următoarei menstruaţii.

In timpul fazei foliculare şi luteale ale ciclului circulaţia sanguină alimentează endometrul prin artere. La apropierea menstruaţiei, circulaţia sanguină prin arterele care alimentează straturile superficiale ale endometrului se reduce, apoi încetează. Ischemia determină degenerarea straturilor superficiale şi hemoragia din capilare, venule şi arteriole. Sîngele menstrual nu coagulează. La sfîrşitul ciclului menstrual endometrul se regenerează. Intre zilele 5–14 glandele endometrului cresc în lungime şi tortuoziate celulele stromei se hipertrofiază. Aceste modificări sunt sub controlul estradiolului. În următoarele 14 zile, în faza luteală, progesterona secretată de celulele luteine foliculare, împreună cu hormonii estrogenici în proporţii corespunzătoare, controlează endometrul pentru receptarea ovulului fertilizat. Ovulaţia poate avea loc între zilele 6-20 a ciclului menstrual.

Estradiolul cît şi progesterona sunt metabolizate de ficat. Estradiolul se transformă în estronă, estriol şi alţi metaboliţi şi se excretă în urină. Progesterona se produce cu un debit de cca 15 mg/zi. Ea se metabolizează la pregnandiol care se excretă glucuronidata.

1.11.2.2.Dispozitive intrauterine

Dipozitivele intrauterine contraceptive sunt folosite pentru controlul fertilităţii. Folosirea lor este o alternativă la pilulele contraceptive orale la femeile care acuză reacţii adverse la utilizarea lor. Eficienţa dispozitivelor intrauterine depinde şi de mărimea suprafeţei lor în contact cu uterul. Din păcate aceasta favorizează iritarea, sîngerarea şi eliminarea sau scoaterea lor.

Realizarea acestor dispozitive are în vederea să se conformeze cu conturul cavităţii uterine. Cînd cavitatea uterină este goală, suprafaţele endometrului sunt separate una de alta printr–un strat subţire de mucus. Cînd fibrele miometrului se contractă grosimea peretelui uterin se micşorează iar cavitatea endometrului devine mai mică. Ea poate

ajunge la forma literei T. Un dispozitiv intrauterin de forma literei T se va putea insera relativ uşor (fig.1.49)

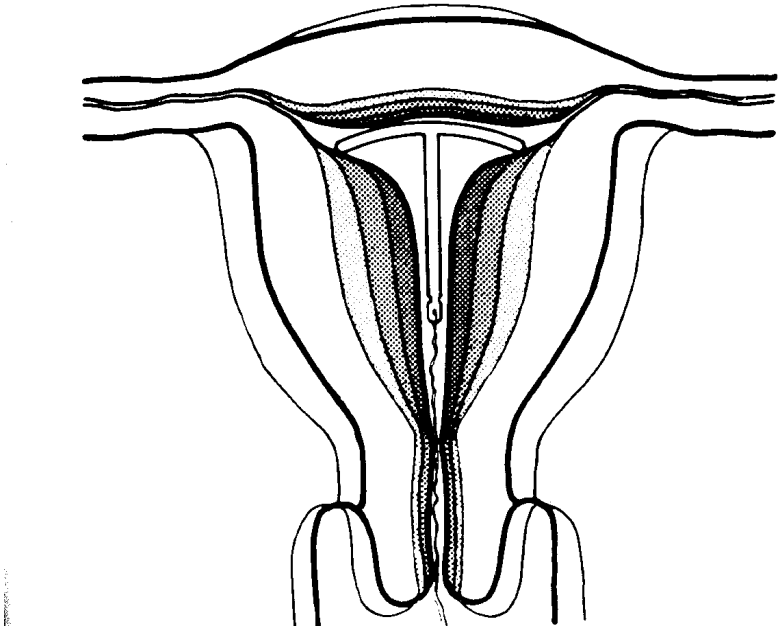


Fig.1.49.Forma cavităţii endometrului la contracţia miometrului şi plasarea dispozitivului intrauterin

In această situaţie suprafaţa de contact este mai mică, ceea ce scade eficienţa contraceptiei. S–au făcut insă unele modificări.

Astfel un dispozitiv de polietilenă în formă de T s–a acoperit pe porţiunea longitudinală cuo spirală de cupru, sau un dispozitiv de plastic în forma cifrei 7 (Cu–7) acoperit pe tija longitudinală cu o spirală de cupru. Suprafaţa acoperită a fost de 30 respectiv 200 mm^2.

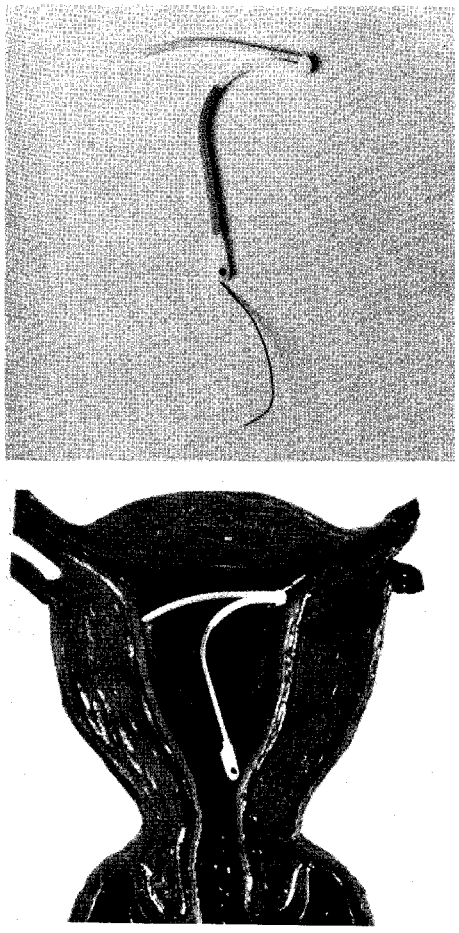


Fig. 1.50 Dispozitiv intrauterin Cu–7

Cuprul este citotoxic în concentraţii suficient de mari. Ionul cupric este un inhibitor al 17–beta estradiolului. Cuprul este cedat continuu prin ionizare şi chelatare. Cantitatea cedată pe zi este de cca 10 micrograme. Concentraţia cuprului în lichidul uterin influenţează efectul contraceptiv. Cuprul cedat este preluat de endometru. Nivelul din endometru scade după îndepărtarea dispozitivului. Are loc şi o absorbţie istemică fiind depozitat în ficat şi rinichi. Dispozitivul se acoperă cu proteine care produc un "strat de coroziune" ce ar putea explica cedarea cuprului. Acesta este urmat de un "strat de încrustare" în care se depozitează mai aleds calciu, ceea ce face ca cedarea cupruului să se micşoreze.

Un dispozitiv diferit de acesta are porţiunea transversală acoperită cu cupru.

Un alt tip de dispozitiv intrauterin este cel care conţine hormoni. Un astfel de dispozitiv este cel cu progesteronă (fig.1.51).

Progesterona, plasată fie în braţul longitudinal, fie în cel transversal, într–un lichid siliconic, a fost înconjurată de o membrană polimerică de etilen–vinil acetat, cu

porozitate cunoscută care controlează viteza de cedare a hormonului. Dispozitivul comercializat Progestasert cedează 65 micrograme pe zi. Cedarea cu viteză constantă durează cca un an.

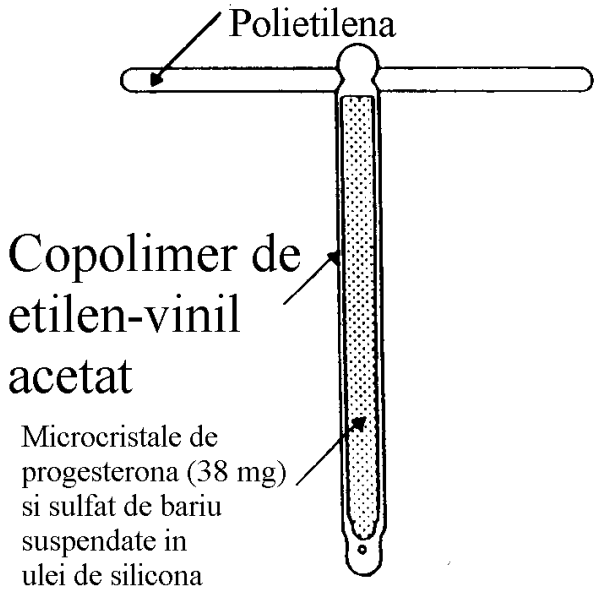

Polietilena
Copolimer de etilen-vinil acetat
Microcristale de progesterona (38 mg) si sulfat de bariu suspendate in ulei de silicona

Fig.1.51 Secţiune prin sistemul terapeutic intrauterin Progestasert

Progesterona se elimină din organism prin metabolizare . De aceea acţiunea fertilizantă poate fi asigurată doar de doze mai mari de progesteronă, sau de administrarea de levonorgestrel, un analog sintetic care rezistă metabolismului hepatic, sau un analog sintetic cum este diacetatul de etinodiol care prin metabolizare generează un progestogen activ ca noretindrona . Adminisrarea orală de progstine poate afecta organe ţintă dar şi altele, cu efecte secundare. De aceea administrarea de progesteronă pentru contracepţie este folosită pentru prevenirea implantării blastocitului. Administrarea localizată evită efectele secundare nedorite.

După administrare, progesterona se eliberează local, apoi este absorbită în circulaţia generală şi urmează o farmacocinetică ce a fost descrisă ca fiind conformă cu modelul farmacocinetic deschis bicompartimentat. Concentraţiile uterine cu progesteronă cresc, iar efectul contraceptiv s–a dovedit clinic.

S–au cercetat şi fabricat şi sisteme intrauterine de tip matriţă, non–biodegradabile sau biodegradabile, cu progesteronă. Cinetica de cedare a fost de ordinul zero.

Un studiu clinic privitor la eficienţa comparativă a dispozitivului Progestaset (Alza) şi a celui de cupru (Cu–7, Searle) a arătat că performanţele lor sunt similare (sarcini: 1,4 respectiv 1,5 la 100 femei pe an) . Dispozitivul Cu–7 a produs mai multe sîngerări. Dar dispozitivul Cu–7 are o viaţă de 3 ani în timp ce Progestasertul de un an.

BIBLIOGRAFIE

1.Benziger D.P., Edelson J.: Absorption from the vagina. Drug Metab.Rev., 14,(2),137–168,1983
2.Chien Y.W.: Novel drug delivery systems. M.Dekker,Inc., New York,1992
3. Perju A., Leucuta S.E., Surcel V.: Farmacocinetica metiltestosteronei administrata sub forma de comprimate în doza unica intravaginal şi evaluarea clinică în unele afectiuni ginecologice şi senologice. Obstetrica şi Ginecologie, 35, 67-75, 1987

2.CEDAREA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE DIN FORMELE FARMACEUTICE ŞI ABSORBŢIA LOR ÎN CIRCULAŢIA GENERALĂ

2.1.DIZOLVAREA SUBSTANŢEI MEDICAMENTOASE, ETAPA PREMERGATOARE ŞI LIMITANTĂ DE VITEZĂ A ABSORBŢIEI

Dizolvarea unei substanţe medicamentoase într–un solvent conduce la un sistem de dispersie omogen în care moleculele sau ionii substanţei medicamentoase şi moleculele solventului formează o singură fază. Solubilitatea este definită în termeni cantitativi ca fiind concentraţia substanţei medicamentoase într–o soluţie saturată la o anumită temperatură.

Solubilitatea depinde de efecte chimice, electrice şi structurale care conduc la interacţiunea mutuală între solut şi solvent. Printre efectele frecvent implicate au importanţă mai mare polaritatea, constanta dilectrică, asocierea, solvatarea, reacţii acido–bazice, şi alţii. Dizolvarea care conduce la o anumită solubilitate a substanţei medicamentoase în solvent poate fi calitativ exprimată prin regula: solvenţii polari dizolvă substanţe polare, sau solvenţii nepolari dizolvă substanţe nepolare, adică fenomenul este posibil dacă între solut şi solvent se pot manifesta forţe de aceeaşi mărime cu cele care există în substanţa mediczamentoasă pe de o parte şi în solvent pe de altă parte. Dizolvarea şi mărimea solubilităţii, este influenţată de temperatură şi de pH (1).

Dizolvarea substanţelor medicamentoase este un proces care precede absorbţia lor în circulaţia generală, după administrarea produselor medicamentoase pe diferite căi de administrare. Dizolvarea poate fi o etapă limitantă a absorbţiei în circulaţia generală. De aceea dizolvarea este importantă pentru biodisponibilitatea medicamentelor.

Cedarea substanţei medicamentoase din forma farmaceutică poate fi influenţată semnificativ de proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase şi ale formei farmaceutice. Disponibilitatea farmaceutică, sau cedarea substanţei medicamentoase este determinată în principal de viteza de cedare din forma farmaceutică .

Viteza de dizolvare a unei substanţe medicamentoase solide este definită prin cantitatea care intră în soluţie în unitatea de timp, în condiţii standardizate de interfaţă solid/lichid, temperatură şi compoziţie a solventului. în biofarmacie viteza de dizolvare este viteza cu care substanţa medicamentoasă se dizolvă din produsul medicamentos (forma farmaceutică dozată) sau din părţi ale acesteia, în timpul testării. Factorii care pot influenţa viteza de dizolvare sunt numeroşi şi se vor discuta în continuare. Cunoaşterea vitezei de dizolvare a substanţei medicamentoase din forma farmaceutică este cel mai important factor de prevedere a biodisponibilităţii şi unul din cele mai important determinări pentru evaluarea calităţii formelor farmaceutice (2).

Viteza cu care o substanţă solidă se dizolvă într–un solvent a fost propusă în termeni cantitativi de Noyes şi Whitney în 1897 şi teoria a fost dezvoltată apoi şi de alţi autori.

Ecuaţia poate fi scrisă :

$dM / dt = DS/h (Cs – C)$

sau:
dC / dt = DS/Vh (Cs – C)

în care M este masa substanţei medicamentoase dizolvată la timpul t, dM/dt este viteza masei dizolvată (masa/timp), D este coefcientul de difuzie al substanţei medicamentoase în soluţie, S este mărimea suprafeţei solidului expus solventului în timpul dizolvării, h este grosimea stratului de difuzie, Cs este solubilitatea substanţei medicamentoase (şi anume concentraţia soluţiei saturate a substanţei la suprafaţa solidului şi la temperatura experimentului), iar C este concentraţia substanţei dizolvate în soluţie la timpul t. Termenul dC/dt este viteza de dizolvare şi V este volumul soluţiei.

Ecuaţia se poate scrie şi:

dM/dt = –kS(Cs–C)

în care k este constanta intrinsecă a vitezei de dizolvare, sau simplu constanta de viteză a dizolvarii :

k = D / h

Atunci cînd C are o valoare mică, şi anume cînd C < 0,15 Cs, k este proporţională cu Cs deoarece (Cs–C) este mare, adică C <<<Cs . În această situţie o bună aproximare este dată de relaţia:

dM/dt = –kSCs

Această ecuaţie este denumită în mod obişnuit ecuaţia condiţiei sink adică ea presupune că în timpul procesului de dizolvare concentraţia în masa (volumul, cea mai mare parte) a soluţiei este îndepărtată de condiţia de saturare (sink).
In fig.2. 1 etse redat un model fizic al procesului de dizolvare

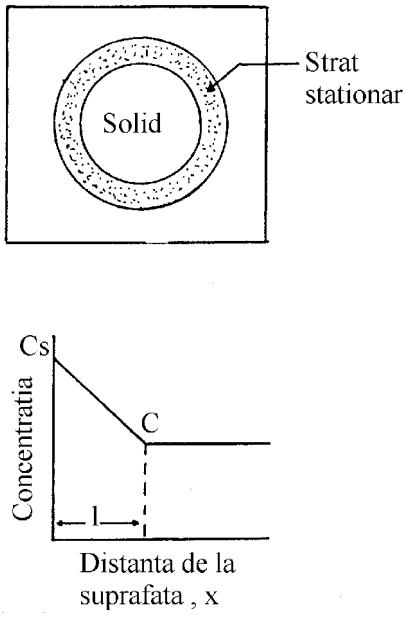


Fig.2.1 Model fizic al procesului de dizolvare

In mementul în care procesul dizolvării are loc, moleculele solutului se desprind de pe suprafaţa particulei solide şi apoi suferă o formă de transport de la suprafaţă în masa (volumul) solventului. Referindu–ne la substanţa medicamentoasă ca atare (pură) există trei situaţii: modelul stratului de difuzie; modelul barierei interfaciale şi modelul Danckwert.

Modelul stratului de difuzie este cel mai simplu şi consideră că în vecinătate particulei care se dizolvă există un film de lichid de grosime h , staţionar, care se deplasează odată cu particula, şi care nu există o viteză de deplasare în direcţia perpendiculară pe suprafaţă. Dizolvarea în filmul solid/lichid este rapidă. Este procesul de dizolvare care determină solubilitatea substanţei în acel solvent la temperatura experimentului, Cs. Moleculele dizolvate în acest strat staţionar cînd ajung la interfaţa cu masa (volumul) solventului, trec rapid în acesta iar gradientul de concentraţie dispare. La o distanţă mai mare decît h substanţa medicamentoasă se găseşte într–o concentraţie uniformă, C. Deci viteza deplasării moleculelor substanţei medicamentoase sau viteza de dizolvare este determinată de mişcarea browniană prin care acestea difuzează în solvent . Gradientul sau schimbarea în concentraţie cu distanţa prin stratul de difuzie, este constant şi reprezentat în ecuaţiile menţionate prin (Cs–C)/h (fig.2. 2)

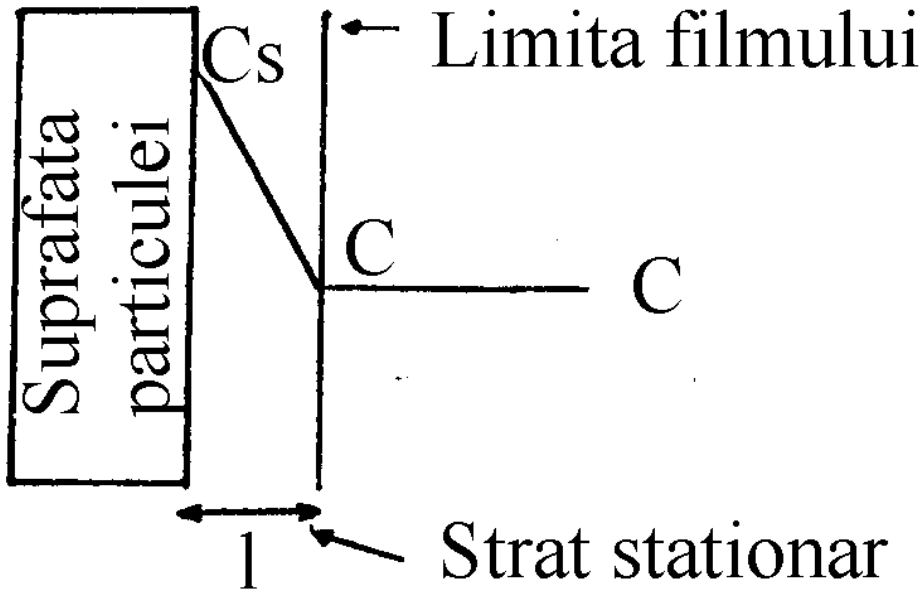


Fig.2.2 Modelul stratului de difuzie

In cazul modelului barierei interfaciale procesul la interfaţa solid–lichid este limitant al procesului de transport în restul solventului. Procesul de transport are loc rapid în stratul staţionar prin difuzie prin filmul static de solvent.

In modelul Danckwert transportul substanţei de la suprafaţa solidului se face prin "grămezi" de soluţie, înlocuite de altele numai cu solvent.

Stratul static de difuzie are o grosime ce poate fi modificată de forţa de agitare la suprafaţa particulei care se dizolvă. Suprafaţa S nu rămîne nici ea constantă la dizolvarea unei particule, granule sau comprimat. În studiile de dizolvare intrinsecă, această suprafaţă poate fi menţinută nemodificată dacă din particulele de substanţă

medicamentoasă se fabrică un compact care se plasează într–un suport, care expune o suprafaţă constantă mediului de dizolvare.

Din ecuaţia care redă viteza de dizolvare rezultă că aceasta creşte cu creşterea constantei de viteză a dizolvării, k, cu creşterea suprafeţei S şi creşterea solubilităţii Cs. Constanta de viteză a dizolvării diferă de la o substabţă la alta şi este o funcţie a coeficientului de difuzie D şi de grosimea stratului de difuzie h.

In cele expuse mai sus,referitoare la constanta intrinsecă a vitezei de dizolvare, nu se face o referinţă la natura particulei care se dizolvă. În cazul în care în sistem există un singur component, sub formă de particule de substanţă medicamentoasă, raza particulei nu rămîne constantă. Pentru o pulbere din particule uniforme, există o ecuaţie a vitezei de dizolvare bazată pe rădăcina cubică a greutăţii particulelor (ecuaţia Hixson–Crowell):

$$M_o^{1/3} - M^{1/3} = kt$$

unde Mo este masa originară a particulelor iar M este masa lor la timpul t, iar k este rădăcina cubică a constantei de viteză a dizolvării.

In literatură există diferite teorii asupra dizolvării. Pentru sistemele cu o singură particulă, pe lîngă teoria filmului, descrisă mai sus, mai există şi teoria difuziei prin convecţie şi teoria dizolvării limitate. Dizolvarea din sisteme multiparticulate, precum şi dizolvarea din sisteme polifazice multicomponente au fost de asemenea abordate(2).

Din punct de vedere al controlului calităţii formelor farmaceutice interesul practic face apel la teoria dizolvării, dar ţine seama şi de faptul că fomele farmaceutice dozate conţin pe lîngă substanţa medicamentoasă şi excipienţi, ansamblul acestora fiind transformat cu ajutorul unei tehnologii specifice în forme farmaceutice gata de administrare pe anumite căi de administrare. În aceste cazuri se vorbeşte despre cedarea substanţei medicamentoase din produsul medicamentos, proces care implică atît dizolvarea cît şi difuzia. Cu toate că există similitudini între aceste procese, este necesară şi o prezentare a fenomenului difuziei. Pe aceste baze se va aborda apoi cedarea din diferite sisteme farmaceutice cu cedare imediată sau controlată, aparatura de control, metode de evaluare a cineticii de cedare, prevederi oficiale pentru controlul dizolvării formelor farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1.Martin A.:Physical Pharmacy, 4th ed., Lea & Febiger, Philadeplphia, 1993
2.Banakar U.V.: Pharmaceutical dissolution testing, M.Dekker Inc., New York, 1992
3.Leucuta S.E.: Introducere în biofarmacie. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1975
4.Leucuta S.E.: Tehnologie farmaceutica industriala. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001

2.2.DIFUZIA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE, FENOMEN PRINCIPAL AL ABSORBŢIEI

Difuzia este un proces al transferului de masă al moleculelor individuale ale unei substanţe, antrenate de mişcarea dezordonată moleculară şi asociată cu un gradient de concentraţie. Difuzia este principalul mod de transfer al substantelor medicamentoase prin membranele biologice, adica al absorbtiei în circulatia generala, dupa ce a avut loc cedarea (dizolvarea) lor din formele farmaceutice administrate pe diferite căi de administrare.

Fluxul moleculelor printr–o barieră cum este o membrană polimerică permite studiul difuziei. Traversarea barierei se poate face prin trecerea moleculelor sau prin deplasarea prin pori sau canale. Difuzia moleculară sau permeabilitatea prin medii neporoasqe depinde de dizolvarea moleculelor în masa membranei, în timp ce al doilea proces poat implica trecerea unei substaţe prin porii umpluţi cu solvent ai unei membrane. Se folosesc termenii de membrană şi barieră. Membrana este un film care separă fazele, pe care substanţa îl străbate pasiv sau activ. Bariera reprezintă o regiune (sau mai multe regiuni) care opune rezistenţă trecerii materialului care difuzează.

Legea întîi a lui Fick.

Cantitatea M (grame sau moli) de material care se deplasează printr–o secţiune egală cu unitatea, S (cm^2), a unei bariere în unitatea de timp, t (sec), se numeşte flux, J ($g/cm^2/sec$) :

$J = dM / S.dt$

Fluxul este proporţional cu gradientul de concentraţie, dC/dx:

$J = –D (dC/dx)$

unde D este coeficientul de difuzie a substanţei care difuzează (penetrant, difuzant) în cm^2/sec, C este concentraţia în g/cm^3, iar x este distanţa în cm a mişcării perpendiculare pe suprafaţa barierei (1).

Semnul negativ arată că difuzia se manifestă în direcţia opusă cu cea a creşterii concentraţiei. Difuzia are loc în direcţia scăderii concentraţiei substanţei care difuzează. Fluxul este totdeauna o cantitate pozitivă.

Constanta de difuzie D sau difuzivitatea se poate schimba la concentraţii mari, sau este influenţată de temperatură, presiune, proprietăţile solventului, natura chimică a substanţei care difuzează. De aceea se numeşte în mod obişnuit coeficient de difuzie şi nu constantă.

Legea a două a lui Fick.

Uneori se doreşte să se examineze viteza cu care se schimbă concentraţia substanţei care difuzează într–un punct în sistem. Ecuaţia care redă transportul de masă care

exprimă schimbarea concentraţiei cu timpul într–un loc definit (şi nu doar masa care difuzează pe unitatea de suprafaţă a barierei) se cunoaşte ca legea a două a lui Fick (1).

Concentraţia C într–un compartiment donor de un volum dat se schimbă numai ca rezultat al fluxulkui net al moleculelor care difuzează în interiorul sau inafara regiunii date (fig.2.3,fig.2.4)

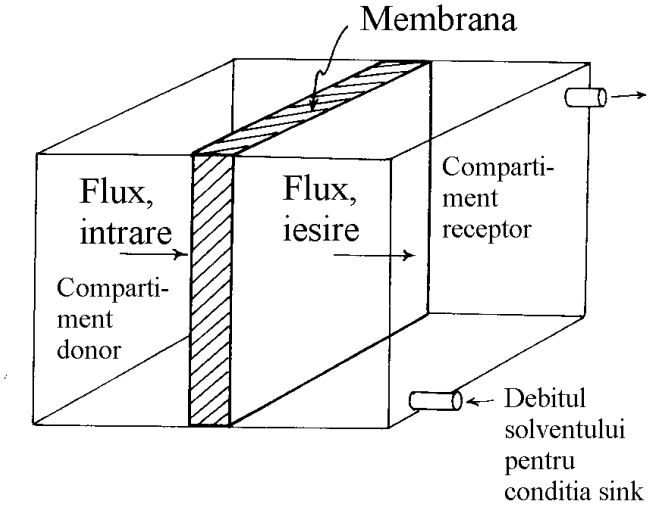


Fig.2.3 Celula de difuzie cu substanţa care difuzează din compartimentul donor, în concentraţie C

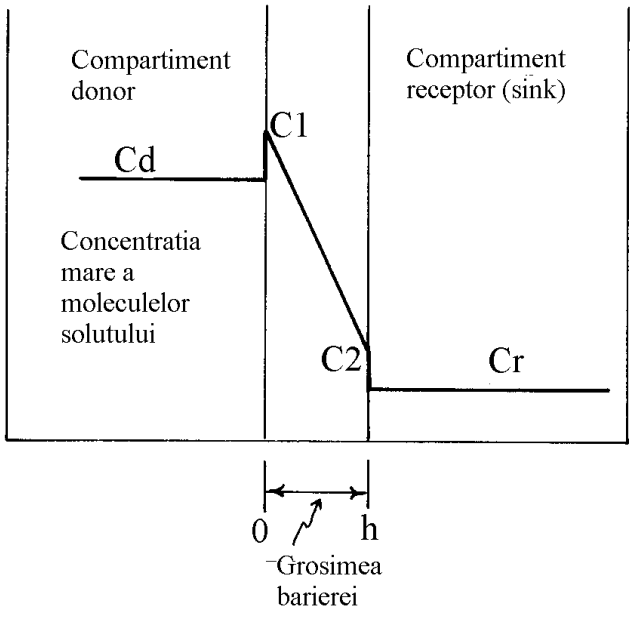


Fig.2.4 Gradientul d concentraţie a substanţei care difuzează prin membrana celulei de difuzie

Rezultă o diferenţă în concentraţie ca rezultat al diferenţei dintre intrare şi ieşire. Concentraţia substanţei în volumul dat se schimbă în timp, dC/dt, pe măsură ce fluxul sau cantitatea care difuzează se schimbă cu distanţa, dJ/dx, în direcţia x :

$dC/dt = -dJ/dx$

Prin diferenţiere,

$-dJ/dx = D(d^2c/dx^2)$

sau înlocuind în această ecuaţie pe dC/dt din ecuaţia precedentă se obţine legea a două a lui Fick:

$dC/dt = D\,(d^2c/dx^2)$

Ecuaţia legii a două a lui Fick arată că schimbarea concentraţiei în timp intr–o regiune particulară este proporţională cu schimbarea în gradientul de concentraţie în acel punct al sistemului.

Starea staţionară.

Prima lege a lui Fick descrie fluxul sau viteza de difuzie pe unitatea de suprafaţă în starea staţionară a curgerii. Legea a două a lui Fick arată o schimbare în concentraţia substanţei care difuzează, în timp, la orice distanţă, x, adică într–o stare nestaţionară a curgerii. Starea staţionară poate fi însă descrisă şi cu legea a două a lui Fick. Dacă substanţa se găseşteîn soluţie în compartimentul donor separat printr–o barieră de compartimentul receptor în care se găseşte doar solvent, substanţa va difuza în compartimentul receptor. Soluţia din compartimentul receptor se înlocuieşte continuu cu solvent spre a menţine condiţia sink. După un timp suficient, concentraţia substanţei din compartimentul donor a scăzut iar în cel receptor a crescut şi se realizează un echilibru. Concentraţia în ambele compartimente devine constantă, dar nu egală. Viteza de schimb a concentraţiei dC/dt devine zero, iar conform legii a două a lui Fick:

$dC/dt = D(d^2C/dx^2) = 0$

De oarece D nu este egal cu zero, $d^2C/dx^2 = 0$. Deci cînd derivata de ordinul doi este zero, nu există schimbare în dC/dt. Deci gradientul de concentraţie prin membrană dC/dx este constant. Concentraţia nu este riguros constantă, condiţia fiind numită stare cvasi–staţionară. O mică eroare se introduce considerînd starea staţionară în aceste condiţii.

Dacă notăm concentraţia substanţei care difuzează cu C_1 în comparetimentul donor şi cu C_2 în compartimentul receptor, prima lege a lui Fick va fi:

$J = dM/Sdt = D\,((C_1 - C_2)/h)$

în care $(C_1–C_2)/h$ aproximează pe dC/dx. Gradientul $(C_1–C_2)/h$ prin membrană trebuie considerat constant pentru ca starea cvasi–staţionară să existe. Filmul staţionar de pe ambele păţi ale membranei nu influenţează transportul.

Conentraţiile C_1 şi C_2 în membrană nu se cunosc dar pot fi înlocuite cu coeficientul de repartiţie înmulţit cu concentraţia de pe partea donoare C_d, sau cu concentraţia de pe partea receptoare, C_r.

$K=C_1/C_d = C_2/C_r$

Deci,

$dM/dt = DSK(C_d–C_r) / h$

iar în condiţia sink în compartimentul receptor, Cr=0

$dM/dt = DSKC_d/ h = PSC_d$

în care

$P = DK / h$ (cm/sec)

Cînd nu se pot măsura D, K sau h independent, nu se poate afla P, dar se poate determina viteza permeabilităţii membranei şi se obţine mărimea suprafeţei S şi concentraţia în compartimentul donor C_d şi cantitatea de substanţă M în compartimentul receptor. Din panta dreptei M în funcţie de t se obţine P:

$M= PSC_dt$

Dacă C_d se schimbă mult în timp, $C_d = M_d/V_d$ şi se poate obţine P din panta log C_d în funcţie de t :

$\log C_d = \log C_d(0) – (PSt/2{,}303V_d)$

Fluxul J descris de prima lege a lui Fick menţionată anterior, este proportional cu gradientul activităţii termodinamice şi nu al concentraţiei. Activitata termodinamică se schimbă în diferiţi solvenţi, dar poate fi menţinută constant dacă în forma de cedare se găseşte o soluţie saturată în prezenţă de un exces al substanţei medicqmentoase în formă solidă (suspensie). Activitatea termodinamică constantă (α=1) asigură o cedare cu viteză constantă care depinde de permeabilitatea membranei şi de geometria formei farmaceutice. Acest tip de cedare este cunoscut ca "cedare de ordinul zero" deci cu viteză constantă, conform unei cinetici de ordinul zero. Dacă activitatea substanţei medicamentoase diminuă, prin părăsirea formei farmaceutice, viteza de cedare scade exponenţial iar procesul este considerat de ordinul întîi, viteza de cedare scade exponenţial.

In cazul menţinerii unei activităţi constante, procesul de stare staţionară al cedării din forma farmaceutică nu este liniar de la început ci doar după o perioadă de latenţă. În prima parte a cedării nu există încă starea staţionară. Extrapolarea stării staţionare la axa timpului va da un intercept numi timp de latenţă, t_{lat} sau t_L . Acesta reprezintă timpul de care substanţa medicamentoasă are nevoie pentru a străbate membrana şi spre a stabili un gradient de concentraţie uniform în membrana care separă compartimentul donor de cel receptor.

$M = (SDKC_d/h) (t–t_{lat})$

Timpul de latenţă va fi:

$t_L=h^2/6D$

sau:

$t_L=h/6P$

BIBLIOGRAFIE

1.Martin A.: Physical Pharmacy, 4th ed., Lea & Febiger,Philadelphia, 1993
2.Leucuţa S.E.: Metode de laborator pentru aprecierea disponibilităţii farmaceutice a medicamentelor solide orale. Practica farmaceutică, C–da 7536, 1983, 23–34
3.Leucuta S.E., Topală L.: Influenţa formei farmaceutice şi a formulării asupra difuziei in vitro a fenobarbitalului prin membrană. Practica farmaceutică, nr.3, 1977, 35–42
4.Leucuta S.E., Pop R., Topală L., Ciupe R.: Influnţa formulării şi interacţiunilor farmaceutice asupra difuziei in vitro a fenobarbitalului. Clujul Medical, 51, 64–70,1978

2.3.METODE PENTRU STUDIUL DIZOLVĂRII IN VITRO

2.3.1.Studiul dizolvării şi aparatura folosită

Scopul unui studiu de dizolvare in vitro este de a folosi o metodă rapidă şi economică ale cărei rezultate să se poată corela cu performanţele unei forme farmaceutice administrată la om.

Atunci cînd se administrează un preparat farmaceutic pe cale orală, substanţa medicamentoasă pe care o conţine trebuie să se dizolve înainte de a se absorbi. Testul de dizolvare in vitro ajută la evaluarea cantităţii de substanţă medicamentoasă cedată în unitatea de timp într–un anumit mediu de dizolvare. De oarece formularea medicamentului influenţează cedarea substanţei medicamentoase pe care o conţine, aceasta poate constitui etapa limitantă a absorbţiei.

In literatură există un număr foarte mare de metode prin care autori diferiţi au studiat procesul cedării in vitro a substanţei medicamentoase din produsele farmaceutice, die în faza formulării, fie din produse medicamentoase comercializate (1).

Metodele pentru studiul vitezei de dizolvare in vitro pot fi clasificate în funcţie de diferiţi factori.

Atunci cînd se urmăreşte viteza intrinsecă de dizolvare este nevoie de menţinerea constantă a suprafeţei substanţei medicamentoase pure (cantitatea dizolvată/unitatea de suprfaţă/unitatea de timp). În alte cazuri se urmăreşte viteza aparentă de dizolvare (cantitatea de substanţă medicamentoasă dizolvată sau cedată / unitatea de timp).

Un alt criteriu îl reprezintă intensitatea agitării, deoarece modificarea grosimii stratului staţionar din jurul particulelor care se dizolvă poate modifica valoarea constantei de viteză a dizolvării. Metodele pot fi clasificate ca avînd caracteristica unei curgeri prin: 1) convecţie naturală; 2) convecţie forţată laminară; şi 3) convecţie forţată turbulentă.

O altă metodă se bazează pe creşterea gradată a concentraţiei în mediul de dizolvare (condiţie non–sink) sau pe menţinerea concentraţiei la un nivel scăzut, la o valoare îndepărtată de concentraţia de saturare (condiţie sink).

Dispozitivele care folosesc convecţia naturală în condiţii non–sink au fost propuse de diferiţi autori: metoda solvometrului (Klein); metoda paletei care atîrnă (Nelson); metoda discului static (Levy) (1). În aceste cazuri produsul medicamentos (comprimat) este poziţionat în aşa fel încît mediul de dizolvare înconjurător să fie înlocuit continuu de unul proaspăt, pe baza diferenţei de densitate.

Dispozitivele bazate pe convecţie forţată în condiţii non–sink sunt mai numeroase. Ele au un dispozitiv de agitare care induc o mişcare relativă, ca agitarea, rotaţia, sau oscilaţia, între sistemul particulat care se dizolvă şi mediul de dizolvare. În această categorie s–au descris: metoda rostogolirii (Wruble; Souder; Higuchi); metoda paharului (Levy); metoda discului rotitor (Levy, Sahli); metoda mărimii particulelor (Edmundson, Lees); metoda tubului oscilator (Broadbent); metoda coşului magnetic;

metoda filtrului rotativ; metoda cu palete. Dintre aceste tipuri de metode, două s–au oficializat în cîteva ediţii ale Farmacopeei S.U.A. şi au fost oficializate şi în alte farmacopei, printre care şi Farmacopeea Română ed. a X–a: metoda coşului rotativ şi metoda cu palete.

Dispozitivele cu convecţie forţată în condiţii sink, există unele cu volum fix de lichid; cu faze multiple şi cu o curgere continuă de lichid. Ele se bazează pe îndepărtarea substanţei dizolvate, prin repartiţie, prin dializă, prin curgerea fluxului de solvent prin camera de dizolvare în care se găseşte comprimatul (Pernarowski; Langenbucher; Baun şi Walker;Tingstad şi Riegelman;Takenaka); aparat cu o curgere continuă prin mai multe camere de dizolvare (Cakiryildiz),etc.

Descrierea aparaturii pentru efectuarea testelor de dizolvare in vitro se găseşte în diferite lucrări publicate (1–3,37,38). Studii referitoare la viteza de cedare in vitro sunt numeroase, unele fiind abordate şi de către autor (4–36).

O importanţă în controlul oficial de calitate al medicamentelor în privinţa vitezei de dizolvare îl reprezintă dispozitivele oficializate în farmacopei. Primele care au introdus acest tip de aparate, metode şi norme au fost USP/NF, BP, farmacopeea canadiană, japoneză, franceză, europeană. În România testul a fost oficializat în FR a X–a.

Testul de dizolvare in vitro este recomandat să se efectueze cu unul din următoarele două aparate (fig.2.5, fig.2.6).

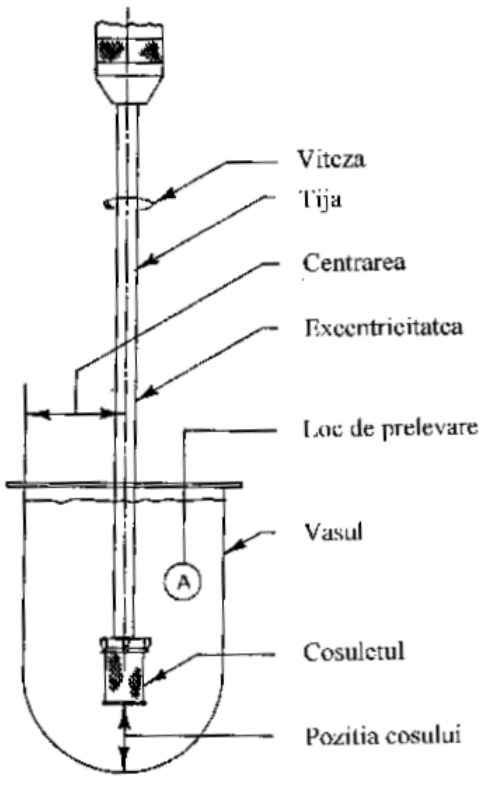


Fig.2.5 Aparatul nr.1 pentru testul de dizolvare(FRX)

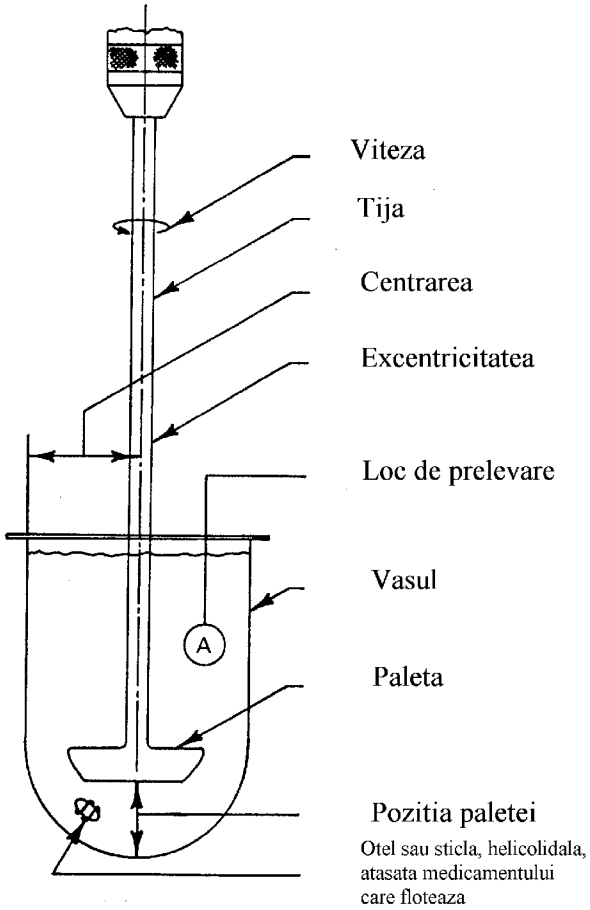


Fig.2.6 Aparatul nr.2 pentru testul de dizolvare(FRX)

Unele farmacopei prevad şi un dispozitiv cu flux continuu de solvent (celula de dizolvare cu flux continuu de solvent) (fig.2.7)

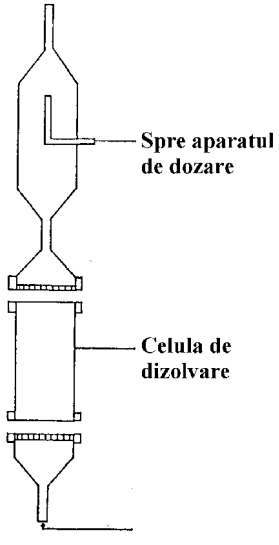


Fig.2.7 Dispozitiv cu flux continuu de solvent

Aparatul nr.1 este format dintr–un agitator cu coşuleţ rotativ, un vas cilindric cu fundul emisferic şi o baie termostatată. Agitatorul este constituit dintr–o tije metalică verticală prevăzută la partea inferioară cu un coşuleţ de formă cilindrică, cu dimensiuni precizate, confecţionat din două părţi din oţel inoxidabil: partea superoară formată dintr–o placă prevăzută cu un orificiu de 2 mm, sudată de tija agitatorului şi partea inferioară, de formă cilindrică, constituită dintr–o sită metalică din sîrmă din oţel inoxidabil, cu dimensiunea ochiurilor prevăzută. Tija se plasează în centrul vasului, astfel încît distanţa dintre coşuleţ şi fundul vasului să fie de 25±2 mm. Partea superioară a tijei se cuplează la partea mecanică a aparatului care este prevăzută cu un regulator de viteză. Mişcarea de rotaţie a agitatorului trebuie să fie uniformă şi fără oscilaţii mai mari deît cele admise.

Vasul cilindric cu fundul emisferic şi capacitatea nominală de 1000 ml este confecţionat din sticlă şi este prevăzut cu un capac care prezintă un orificiu central permiţînd trecerea tijei agitatorului, precum şi cu alte orificii care permit introducerea unui termometru şi a dispozitivului de prelevare a probei.

Bia termostatată în care se introduce vasul cilindric trebuie să asigure menţinerea temperaturii mediului de dizolvare în timpul determinării la 37°C ±0,5˚C.

Aparatul nr.2 cu paletă rotativă, este asemănător cu aparatul nr.1 cu excepţia agitatorului folosit care este constituit dintr–o tije verticală prevăzută la partea inferioară cu o paletă cu forma şi dimensiunile specificate. Tija se plasează în centrul vasului, astfel încît partea inferioară a paletei să fie situată la o distanţă de 25±2 mm de fundul vasului. Partea superioară a tijei se cuplează la partea mecanică a aparatului prevăzut cuun regulator de viteză. Mişcarea de rotaţie a agitatorului trebuie să fie uniformă, fără oscilaţii mai mari decît cele admise.

Tehnica de lucru. Se introduce în vasul cilindric al aparatului volumul prevăzut din mediul de dizolvare în prelabil încălzit la 37˚C ±0,5˚C. În cazul aparatului nr.1 proba de analizat (1 comprimat sau 1 capsulă operculată) se introduce în coşuleţul uscat, iar în cazul aparatului nr.2, proba de analizat se aşează pe fundul vasului cilindric ca atare sau cu ajutorul unui dispozitiv dacă proba prezintă tendinţă la flotare. Se îndepărtează bulele de aer de la suprafaţa probei de analizat, se pune aparatul în funcţiune şi se reglează viteza de rotaţie conform prevederilor din monografia respectivă. Se prelevează probe la timpul să la intervalele de timp prevăzute, de la jumătatea distanţei dintre suprafaţa mediului de dizolvare şi baza coşuleţului sau a paletei şi la cel puţin 10 mm de peretele vasului. Probele prelevate se filtrează, la 37˚C printr–un filtru, astfel ales încît mărimea porilor să fie de aproximativ 1 micrometru, să nu reţină substanţa activă din soluţie şi să nu conţină substanţe extractibile în mediul de dizolvare care ar putea interfera cu dozarea.
Se determină concentraţia substanţei medicamentoase dizolvate conform prevederilor din monografia respectivă. în cazul prelevărilor multiple se aduce în vasul cilindric un volum din mediul de dizolvare folosit, egal cu volumul prelevat.

In monografia respectivă se prevede: tipul de aparat, mediul de dizolvare, cantitatea minimă de substanţă medicamentoasă care trebuie să se dizolve în timpul sau în timpii test (în procente faţă de conţinutul declarat).

Prevederile USP metoda 1 (coşuleţ), BP şi USP metoda 2 (paletă) sunt asemănătoare.

–Temperatura băii de apă: 36,5 – 37,5 ; 37 ; 36,5 – 37,5

–Mediul de dizolvare: conform prevederii monografiei sau 900 ml; conform prevederii monografiei sau 1000 ml precum şi dezaerare; conform prevederii monografiei sau 900 ml

–Probe testate: secvenţe de cîte 6 +6 +12 pînă la realizarea prevederilor; secvenţe de cîte 5 +5 pentru 100% din 5 ; secvenţe de cîte 6 +6 +12 pînă la realizarea prevederilor;

–Viteza tijei (rpm): conform specificţiei monografiei, 20–150 4%; conform specificţiei monografiei, 20–150 5%; conform specificţiei monografiei, 20–150 4%, preferabil viteza mică

–Diametrul tijei (mm): 6–10,5 ; aprox.6 ; 9,5–10,5, partea inferioară acoperită cu polifluorocarbon dacă ste necesar

–Centrarea: 2 mm în toate punctele; 2 mm în toate punctele; 2 mm în toate punctele

–Excentricitatea: fără abateri semnificative; fără abateri semnificative; fără abateri semnificative

–Locul prelevării: jumătatea distanţei de la partea superioară a coşuleţului la partea superioară a lichidului, nu mai aproape de 1 cm de marginea vasului cilindric; la jumătatea distanţei între coşuleţ şi margine, la mijlocul coşuleţului; la jumătatea distanţei dintre partea superioară a paletei şi marginea superioară a lichidului, nu mai aproape de 1 cm de marginea vasului cilindric

–Vasul: cilindric cu partea inferioară emisferică, 16–17,5 cm înălţime, 10–10,5 cm diametrul intern, plastic sau sticlă; cilindric, sticlă, drept; cilindric cu partea inferioară emisferică, 16–17,5 cm înălţime, 10–10,5 cm diametrul intern, plastic sau sticlă

–Poziţia coşuleţului (cm): 2,5 ±0,2 ; 2,0±0,2 ; 2,5 ±0,2

Mediul de dizolvare: poate fi apa sau o soluţie ajustată sau tamponată la un anumit pH, prevăzte în monografie.

Valoarea pH–ului mediului se prevede atunci cînd dizolvarea substanţei medicamentoase este dependentă de pH. Se poate lucra la un anumit pH sau la două valori diferite (ex.: 1,3 ; 6,8), sau în gradient de pH procedeu numit şi half change method sau schimbarea pe jumătate a mediului de dizolvare (ex.: 1,3; 2,4; 6,2; 6,8; 7,1; 7,2; 7,3; 7,3 pentru diferiţi timpi de prelevare: 1;2;3;4;5;6;7;8 ore).

Uneori se specifică un mediu artificial gastric şi intestinal, cu pH de 1,2 respectiv de 7,5. Pentru sucul gastric artificial: NaCl 2 g; pepsină 3,2 g; acid clorhidric conc.7 ml; apă distilată la 1000 ml. Pentru suc artificial intestinal: fosfat diacid de potasiu 6,8 g; hidroxid de sodiu 0,2N 190 ml; pancreatină 10 g; hidroxid de sodiu 0,2 N q.s. pentru pH=7,5; apă distilată la 1000 ml.

Mediul gastric (pH=1,2) şi intestinal (pH=7,5) se pot prepara şi fără enzime. Aceste soluţii se amestecă în părţi egale pentru a realiza valorile de pH prin metoda schimbării pe jumătate, din mediu gastric (A) şi mediu intestinal (B):

Amestecul	Mediul obţinut	Valoarea pH obţinută
A+B	C	2.0
C+B	D	6.4
D+B	E	7.0
E+B	F	7.2
F+B	G	7.3
G+B	H	7.4
H+G	I	7.5

Există şi alte formule şi posibilităţi de realizare a uno soluţii cu pH–ul dorit (37).

Mediul de dizolvare ar trebui să fie cît mai simplu. Adăugarea de enzime complică adeseori determinarea cantitativă, excepţie fiind cazul în care eliberarea substanţei medicamentoase depinde de prezenţa lor.

Tensioactivii pot fi adăugaţi mediului de dizolvare mai ales atunci cînd substanţa medicamentoasă este hidrofobă şi există tendinţa la flotare sau cînd din cauza aerului adsorbit la suprafaţa formei farmaceutice nu este posibilă dezagregarea şi dizolvarea. Se folosesc tensioactivi neionici (polisorbat 20 sau 80) sau laurilsulfat de sodiu. Concentraţia de folosire nu ar trebui să depăşească concentraţia micelară critică, spre a nu interveni ca agenţi de solubilizare.In USP, acolo unde se prevede, concentratia să este de 1%.

In unele cazuri se recomandă dezaerarea mediului de dizolvare .

In operaţiile curente de control a vitezei de dizolvare din formele farmaceutice se recurge frecvent la utilizarea trestării cu aparatură automată. Testul de dizolvare constă într–o serie de proceduri, operate manual sau automat.

Există mai multe companii care realiează aparatură care asigurăun ansamblu de operaţii în succesiune şi fără întrerupere, pînă la terminarea testării, efectuată concomitent pe un număr de cca 6 probe (comprimate, capsule), fiecare plasată într–un vas de determinare diferit; din mediul de dizolvare se circulă soluţia cu ajutorul unei pompe peristaltice sau pompe cu piston, la un aparat de determinare cantitativă (spectrofotometru U.V., etc), iar soluţia este readusă în mediul de dizolvare din vasul din care s–a prelevat, în mod continuu. Sistemul este leagat cu un calculator care programează condiţiile de lucru, determinarea cantitativă, prelucrarea datelor şi afişarea lor pe un monitor, precum şi listarea rezultatelor, separat, pentru fiecare unitate medicamentoasă testată.

Intr–o variantă de asamblare a modulelor, din ansamblul vaselor de dizolvare se prelevează probele cu ajutorul unui colector de probe, care înlocuieşte volumul de lichid prelevat cu solvent. Probele sunt apoi determinate cantitativ cu un aparat adecvat

(HPLC, spectrofotometru U.V.).Procedeul se foloseste atunci cind concentratiile medicamentoase în mediul de dizolvare sunt mai mari, necesitind o dilutie prealabila în vederea determinarii cantitative.

Exemple de firme producătoare de astfel de aparatură on–line: Hansen, Erweka, Sotax, VanKel, DisoTest, Pharma Test, etc.

2.3.2.Factori care influenţează dizolvarea unei substanţe mediamentoase din produsul medicamentos

2.3.2.1. Proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase

Aprecierea influenţei proprietăţilor fizico–chimice ale substanţei medicqmentoas asupra vitezei de dizolvare se poate face plecînd de la ecuaţia Noyes–Whitney discutată anterior:

$dM/dt = DS/h (Cs–C)$

care arată că viteza de dizolvare dM/dt, masa, M, a solutului care a trecut în soluţie la timpul t, este dependentă de coeficientul de difuzie D, mărimea suprafeţei partriculelor care se dizolvă, S, solubilitatea substanţei în solvent la temperatura dată, Cs, concentraţia substanţei în mediul de dizolvare, C, şi grosimea stratului staţionar din jurul particulelor care se dizolvă, h.

Coeficientul de difuzie D este dat de ecuaţia Stokes–Einstein:

$D = RT / 6\pi r\eta N$

unde R este constanta gazelor, T este temperatura termodinamică, N este numarul lui Avogadro, r este raza moleculei, iar η este viscozitatea mediului prin care se deplasează moleculele solutului.

Termenul S, suprafaţa particulelor substanţei medicamentoase solide care se dizolvă, depinde de: mărimea particulelor solide, dispersarea pulberii în mediul de dizolvare, porozitatea particulelor solide. Mărimea suprafeţei creşte cu reducerea mărimii particulelor. Trebuie menţionat însă că viteza de dizolvare creşte doar cu creşterea efectivă a mărimii suprafeţei, adică a suprafeţei disponibile mediului de dizolvare. Dacă substanţa medicamentoasă este hidrofobă, iar mediul de dizolvare nu are capacitate umectantă suficientă, reducerea mărimii particulelor ar putea conduce chiar la o reducere a suprafeţei efective şi a vitezei de dizolvare, ca urmare a stratului de aer adsorbit la suprafaţa particulelor încărcate energetic prin pulverizare. Aglomerarea pulberii substanţei medicamentoase reduce suprafaţa disponibilă pentru dizolvare. De aceea adăugarea unui umectant poate evita aceste fenomene negative. Mărimea suprafeţei particulelor solide depinde şi de porozitatea particulelor, porii acesteia trebuie să fie suficient de mari spre a permite accesul solventului şi difuzia moleculelor dizolvate.

Un alt mecanism prin care reducerea mărimii particulelor determină creşterea vitezei de dizolvare, îl reprezintă creşterea solubilităţii substanţei mediczamentoase. În general se consideră că solubilitatea este independentă de mărimea particulelor. Totuşi solubilitatea şi mărimea suprafeţei pot fi corelate prin ecuaţia Ostwald–Freundlich:

$\ln Cs = (2M\gamma / \rho RT)(1/r) = \alpha/r$

unde Cs este solubilitatea substanţei medicamentoase, M este masa moleculară, ρ este densitatea, γ este energia superficială a solidului sau tensiunea interfacială, T este temperatura absolută, R este constanta gazelor iar r este raza particulei. Solubilitatea este invers proporţională cu raza particulei. Dacă Cs este solubilitatea microparticulelor iar C's este solubilitatea particulelor maiu mari,

$Cs=C's\ e^{\alpha/r}$

şi arată că numai prin reducerea semnificativă a mărimii particulelor solubilitatea poate creşte.

Un alt factor din ecuaţia Noyes –Whitney îl reprezintă Cs, solubilitatea substanţei medicamentoase în mediul de dizolvare. Cu cît valoarea să este mai mare, diferenta Cs–C este mai mare, iar cu cît gradientul de concentraţie este mai mare, viteza de dizolvare creşte.

Solubilitatea unei substanţe medicamentoase poatre fi crescută prin:

- creşterea temperaturii (la majoritatea substanţelor medicamentoase dizolvarea este un proces endoterm);
- structura moleculară a substanţei medicamentoase (în cazul acizilor slabi sau a bazelor slabe solubilitatea creşte prin ionizare, la modificarea pH–ului mediului, iar în cazul substanţelor neionizabile dar transformate în esteri, solubilitatea poate creşte);
- natura mediului de dizolvare (un solvent polar dizolvă uşor substanţe polare, în timp ce substanţele nepolare pot fi dizolvate în apă prin scăderea polarităţii la adăugarea de cosolvenţi, solvenţi mai nepolari dar miscibili cu apa cum este alcoolul etilic, propilenglicolul, etc, sau prin solubilizare micelară, sau prin formare de complecsi mai solubili);
- forma cristalină a solidului (în general substanţele amorfe au o solubilitate mai mare în apă şi o viteză de dizolvare mai mare, decît formele cristaline; în cazul substanţelor cristaline, solubilitatea şi viteza de dizolvare depind de forma polimorfă şi de starea de solvatare: formele polimorfe metastabile sunt mai solubile decît polimorful stabil, iar formele hidratate sunt mai puţin solubile decît cele anhidre; o solubilitate mai mare a formelor metastabile s–a observat la fenilbutazonă, acid acetilsalicilic, ampicilină, cloramfenicol, griseofulvină, eritromicină, etc);
- complexarea sau coprecipitarea pot influenţa solubilitatea şi viteza de dizolvare (formarea dispersiilor solide ale substanţelor medicamentoase greu solubile în apă cu excipienţi hidrosolubili: polivinilpirolidona, polietilenglicol 4000 sau 6000, etc, pot duce la formarea de eutectic sau soluţii solide cu o solubilitate crescută ; astfel de solubilităţi crescute s–au constatat la dispersii solide ale digoxinei, fenobarbitalului, piroxicamului, diazepamului, nifedipinei, ibuprofenului, carbamazepinei, etc).

Un alt termen din ecuaţia Noyes–Whitney îl reprezintă concentraţia substanţei medicamentoase în mediul de dizolvare, C, la timpul t. Aceasta depinde de: volumul mediului de dizolvare (dacă volumul este mic, C va ajunge repede la valoarea concentraţiei de saturare sau a solubilităţii, Cs, în timp ce dacă volumul este mare, C <<< Cs iar în acest caz operează condiţia sink, îndepărtată de solubilitate; acest fapt este dependent şi de solubilitatea substanţei medicamentoase în solvent: în general substanţele medicamentoase cu o solubilitate sub 1 g% fac parte din categoria celor cu probleme biofarmaceutice; dacă C nu depăşeşte 10% din Cs, menţinînd volumul de dizolvare mare, e poate respecta condiţia sink, iar dM/dt = kSCs ; valoarea lui C mai depinde de orice proces prin care substanţa dizolvată se îndepărtează din mediul de dizolvare: adsorbţia pe un adsorbant, repartiţia să într–un alt lichid nemiscibil cu mediul de dizolvare, îndepărtarea solutului prin dializă sau prin înlocuirea continuă a soluţiei cu mediu de dizolvare proaspăt .

Ecuaţia Noyes–Whitney are şi termenul k, şi anume constanta de viteză a dizolvării, care este egală cu raportul D/Vh unde D este coeficientul de difuzie, V este volumul mediului de dizolvare iar h este grosimea stratului staţionar în jurul particulelor care se dizolvă. Coeficientul de difuzie D poate fi influenţat prin modificarea viscozităţii mediului de difuzie (ecuaţia Stokes–Einstein), el fiind mai mare în cazul în care viscozitatea mediului este mai mică, iar la o anumită viscozitate a mediului D este mai mare în cazul moleculelor mai mici, macromoleculele avînd un coeficient de difuzie mic. Constanta de viteză a dizolvării depinde şi de grosimea stratului învecinat staţionar, viteza procesului fiind mai mare cu cît grosimea acestuia este mai mică,ceea ce se poate realiza prin creşterea vitezei de agitare a mediului, forma, mărimea şi poziţia agitatorului în vasul de testare, creşterea volumului mediului de dizolvare, reducerea viscozităţii mediului de dizolvare, etc.

2.3.2.2. Factori dependenţi de formularea produsului medicamentos

Formularea medicamentelor reprezintă alegerea caracteristicilor fizico–chimice şi biofarmaceutice convenabile ale substanţei medicamentoase, excipienţilor, substanţelor auxiliare şi recipientelor de ambalare, în vederea preparării cu o tehnologie corespunzătoare, a formei farmaceutice convenabile de administrare pe o anumită cale de administrare şi cu anumite caracteristici de cedare şi absorbţie a substanţei medicamentoase. Acest obiectiv, formularea, poate deci influenţa biodisponibilitatea şi efectul terapeutic, iar studiul interondiţionării lor este obiectul de studiu al biofarmaciei.

Pentru prepararea formei farmaceutice substanţa medicamentoasă se asociază cu diferiţi excipienţi. Exemplificînd cu formele farmaceutice solide pentru uz oral, comprimatele, a căror formulare este mai elaborată, o posibilitate recvent întîlnită în formulare este aceea de a se adăuga excipienţi diluanţi, lianţi, dezagreganţi, lubrifianţi, etc. Natura, cantitatea şi reactivitatea lor pot influenţa viteza de dizolvare substanţei medicamentoase din preparatul farmaceutic.

Folosirea unui diluant, lactoza, cu ajutorul căruia s–a efectuat o trituraţie a unor substanţe medicamentoase greu solubile în apă (digoxina, diazepamul) a redus mărimea particulelor şi a crescut hidrofilia acestora, ceea ce a determinat o creştere a vitezei de dizolvare (7,9). Influenţa mărimii particulelor asupra vitezei de dizolvare a

diazepamului, fenobarbitalului, etenzamidei, piroxicamului, metronidazolului,etc, s–a demonstrat în diferite lucrări (6,13,20,28,44–46).

Prepararea unor dispersii solide ale unor substanţe medicamentoase greu solubile în apă cu excipienţi hidrodispersabili prin tehnica topirii sau a solventului comun a dus la creşterea vitezei de dizolvare in vitro în comparaţie cu substanţa medicamentoasă ca atare, şi cu creşterea proporţiei excipientului hidrofil, cu referire la prednisolonă, piroxicam, fenobarbital, metiltestosteronă, nifedipină (12,22,26,27,45).

Agenţii lianţi utilizaţi la granularea pulberilor în vederea comprimării pot avea o influenţă nu numai asupra aglomerării particulelor, dar şi asupra vitezei de dizolvare a substanţei medicamentoase. Astfel granularea fenobarbitalului cu soluţie de gelatină, carboximetilceluloză sodică sau polietilenglicol 6000 a dus la creşterea vitezei de dizolvare a substanţei medicamentoase de către gelatina hidrofilă, dar a scăzut în prezenţa carboximetilcelulozei sodice transformate în forma acidă mai puţin solubilă la pH acid, sau prin formarea unui complex cu solubilitate redusă în prezenţa polietilenglicolului 6000 (47).
Utilizarea dezagreganţilor în comprimate are un efect pozitiv asupra cedării şi dizolvării ubstanţei medicamentoase, deoarece aceasta este pusă mai rapid în contact cu mediul de dizolvare, grăbind dispersarea să moleculară. Un astfel de efect benefic îl are amidonul, adăugat extragranular sau intragranular în comprimate cu ibuprofen, fenitoină, nifedipină, piroxicam, metronidazol, alopurinol (6,13,20,26,27,29,48).

Lubrifianţii se încorporează în mod obişnuit în formele farmaceutice solide de uz oral, în special în comprimate, pentru a uşura eliminarea comprimatului din matriţa maşinii de comprimat. Ei au însă o natură hidrofobă (stearat de magneziu) iar prin folosirea unor cantităţi excesive, hidrofobizează masa comprimatului şi substanţa medicamentoasă, prelungind timpul de dezagregare al comprimatului şi micşorează viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase (20,26,27,48). În cazul în care substanţa medicamentoasă are caracter hidofob se poate adăuga un agent hidrofil (laurilsulfat de sodiu, etc) cu caracter umectant.

Prezenţa substanţelor tensioactive în comprimat uşurează dizolvarea prin hidrofilizarea componentelor, asigurînd o suprafată efectivă mare a particulelor în contact cu mediul de dizolvare. În unele cazuri, cînd substanţa medicamentoasă este puternic hidrofobă, se poate adăuga tensioactiv chiar în mediul de dizolvare, în cantităţi mai mici decît cele care duc la concentraţia micelară critică, situaţie în care s–ar produce solubilizarea micelară(laurilsulfat de sodiu, Tween 80).

2.3.2.3.Factori legaţi de forma farmaceutică

Tipul formei farmaceutice poate influenţa viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase pe care aceasta o conţine. Discutarea acestor aspecte s-a facut şi la la cap. Absorbţia pe diferite căi de administrare.

2.3.2.3.1.Comprimate

O reprezentare schematică a etapelor parcurse de substanţa medicamentoasă din comprimat pînă ajunge în stare moleculară în mediul de dizolvare este redată în fig.2.8

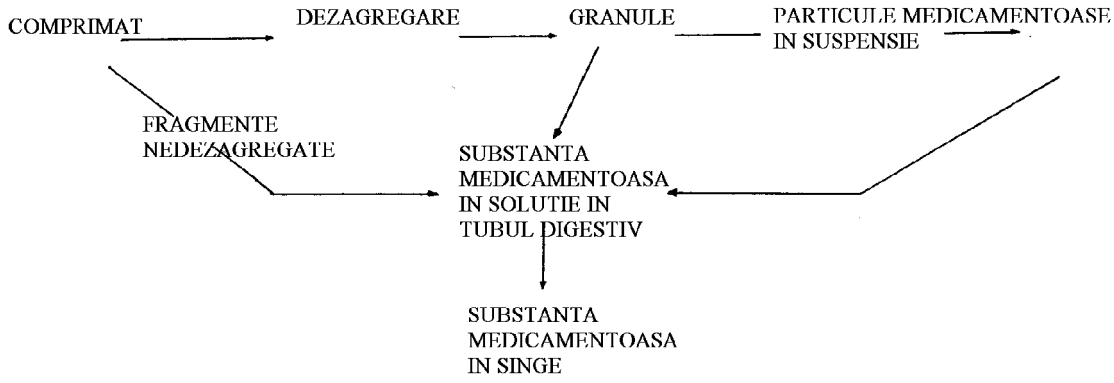


Fig.2.8.Schema etapelor dizolvării substanţei medicamentoase din comprimat

Comprimatul este umectat, mediul de dizolvare pătrunde în interior şi determină dezagregarea, apoi are loc dezagregarea granulelor care au servit la fabricarea sa, iar în final are loc eliberarea particulelor substanţei medicamentoase. În fiecare din aceste etape substanţa medicamentoasă se dizolvă, dar constanta de viteză a dizolvării creşte în ordinea: comprimat < granule < particulele substanţei medicamentoase. Ca urmare profilul procentului de substanţă medicamentoasă dizolvată în funcţie de timp are aspectul din fig.2.9

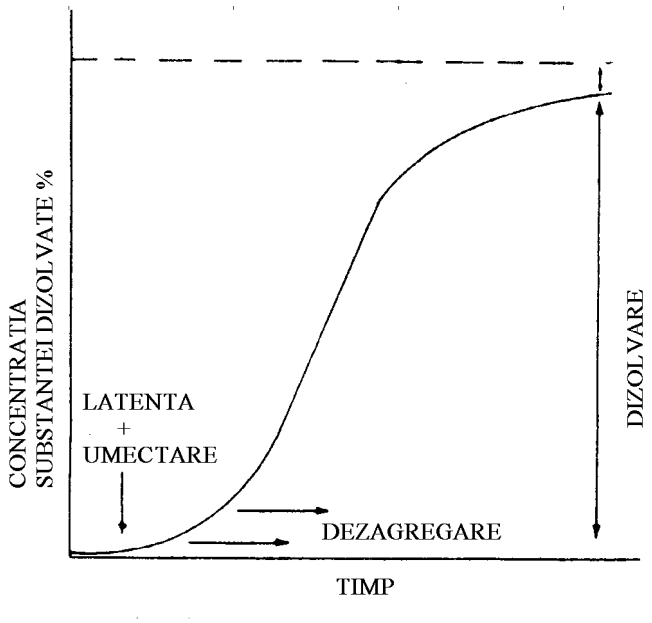


Fig.2.9 Profilul dizolvării substanţei medicamentoase dintr–un comprimat

La început există un anumit timp de latenţă determinat de începutul dezagregării comprimatului şi al granulelor, apoi dizolvarea se produce conform caracteristicilor substanţei medicamentoase şi a condiţiilor de lucru, obţinîndu–se aspectul literei S.

Profilul dizolvării este dependent de diferiţi factori fizico–chimici enumeraţi mai sus, precum şi de modul formulării.

Metoda de granulare premergătoare comprimării, poate fi efectuată pe cale umedă sau pe cale uscată. În cazul granulării umede natura excipienţilor, prezenţa unor excipienţi hidrofili (polimeri hidrosolubili) sau a substanţelor auxiliare umectante, pot creşte viteza de dizolvare a substanţelor medicamentoase greu solubile, hidrofobe.

Mărimea granulelor joacă şi ea un rol în comportamentul la dizolvare a formei farmaceutice dozate. Acest lucru este mai evident în cazul unor granule mai dure, care se dezagregă mai dificil şi care pot determina o întîrziere în dezagregarea comprimatului şi dizolvarea substanţei medicamentoase.

Intre substanţa medicamentoasă şi excipienţii din forma farmaceutică pot avea loc interacţiuni a căror consecinţă poate fi modificarea vitezei de dizolvare. Acest lucru poate fi determinat de formarea unei combinaţii mai puţin solubile (fenobarbital + polietilenglicol) sau datorită unei interacţiuni fizice. Un astfel de caz îl reprezintă prezenţa stearatului de magneziu în granulat, care în cazul unui timp de amestecare prelungit, poate duce la micşorarea vitezei de dizolvare ca urmare a unui efect hidrofobizant mai puternic.

Forţa de comprimare constituie o altă variabilă tehnologică al cărei rezultat se reflectă în viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase. Creşterea presiunii de comprimare produce o serie de etape în consolidarea materialului comprimat, cu o creşterea densităţii, scăderea porozităţii, creşterea rezistenţei mecanice, fragmentarea particulelor iar peste o limită a presiunii sudura acestora ambele procese avînd consecinţă asupra creşterii respectiv micşorării suprafeţei specifice. Fenomenele menţionate duc în general la prelungirea timpului de dezagregare şi micşorarea vitezei de dizolvare. Este evident că în anumite situaţii apar forţe cu consecinţe opuse asupra dizolvării, ceea ce necesită o atentă monitorizare în etapa preformulării pînă la realizarea condiţiilor optime tehnologice care să fie reproduse apoi pe parcursul producţiei industriale de serie mare.

Avînd în vedere unele cerinţe ale calităţii comprimatelor, cum ar fi timp de dezagregare rapid dar rezistenţă mecanică mare, este nevoie de un compromis între mărimea factorilor de formulare care acţionează asupra acestora. Creşterea forţei de comprimare duce la creşterea rezistenţei mecanice, dar la prelungirea timpului de dezagregare şi implicit a vitezei de dizolvare. De aceea în astfel de situaţii se recurge tot mai des la optimizarea formulării, a variabilelor de formulare şi tehnologice, în funcţie de caracteristicile pe care dorim să le conferim produsului medicamentos. Metodologia suprafeţelor de răspuns este una dintre aceste metode statistice de lucru (49,50).

2.3.2.3.2.Capsule

Capsulele gelatinoase tari sut o formă alternativă a comprimatelor printre produsele medicamentoase solide de uz oral. În învelişul de gelatină se condiţionează de obicei pulberi sau granule, dar uneori şi substanţe medicamezntoase dispersate în topitura unui material gras, care se solidifică prin răcire.
In fig.2.10 se redă o schemă a etapelor care preced dizolvarea substanţei medicamentoase din capsulele gelatinoase tari

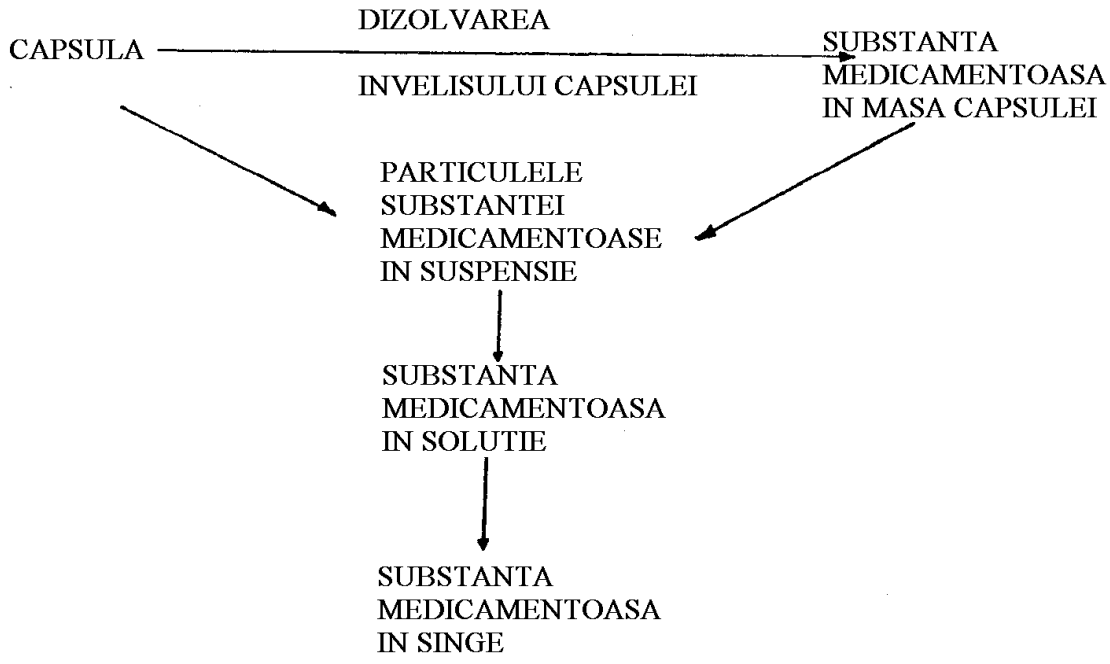


Fig.2.10 Schemă a dizolvării substanţei medicamentoase din capsule gelatinoase tari

Invelişul de gelatină se dizolvă rapid, în cîteva minute, dar poate exista o perioadă de latenţă pînă la 10 uneori 2 minute pînă la apariţia unor concentraţii mledicamentoase măsurabile. Acest timp de latenţă este dat de gradul de împachetare a particulelor pulberii, sau a granulelor (fapt dependent de formulare dar şi de tipul maşinii de uplut capsulele goale, care poate avea dispozitive de precomprimare a plberii); de natura, cantitatea şi reactivitatea excipienţilor (diluant, dezagregant, lubrifiant) menţionînd ca factor negativ pentru dizolvare excesul de lubrifiant lipofil; caracteristicile fizice ale particulelor substanţei medicamentoase (mărimea particulelor, starea amorfă sau cristalină, polimorfismul, starea anhidră sau hidratată,etc); uşurinţa mediului de dizolvare de a pătrunde în patul pulberii care se dizolvă (rolul umectanţilor fiind important în acest caz),etc.

Există şi un alt tip de capsule gelatinoase, perlele sau capsulele gelatinoase moi, care de bicei conţin soluţii sau suspensii uleioase fluide ale substanţei medicamentoase. IOn acest caz factorii care pot influenţa dizolvarea depind de dizolvarea gelatinei, cedarea substanţei medicamentoase în mediul de dizolvare şi de caracteristicile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase dacă se află în stare de suspensie.

2.3.2.3.3.Pulberi

Astăzi pulberile constituie mai rar o formă farmaceutică de administrare, dar frecvent pot fi condiţionate în capsule gelatinoase tari sau granulate şi comprimate. În situaţia că pulberea se cercetează în privinţa dizolvării, aceasta va depinde de tipul particulelor (mărime, formă, suprafaţă efectivă, etc), de gradul de polidispersie al particulelor, de gradul lor de împachetare, de porozitatea cristalului, etc, precum şi de caracteristicile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase.

Pentru particulele de o mărime apropiată dizolvarea poate fi descrisă prin legea rădăcinii cubice a masei lor, descrisă anterior (Hixson–Crowell).

Un element critic în începerea procesului dizolvării pulberilor îl reprezintă umectarea lor de către mediul de dizolvare.

O măsură a gradului d eumectare îl reprezintă unghiul de contact între lichid şi suprafaţa solidului (fig.2.11)

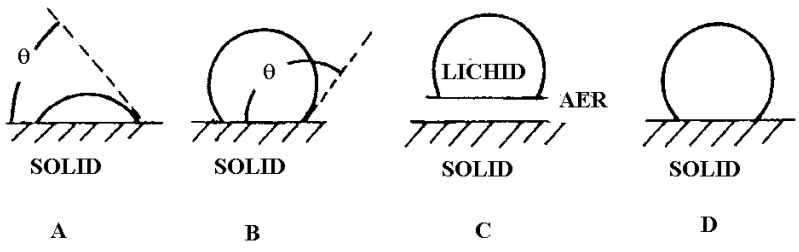


Fig. 2.11 Unghiul de contact între lichid şi suprafaţa solidului

Umectarea depinde de tensiunile interfaciale: solid–aer, $\gamma_{S/A}$, care favorizează dispersarea lichidului, dar căreia i se opune tensiunea interfacială solid– lichid, $\gamma_{S/L}$, componentă a tensiunii superficiale a lichidului faţă de aer, $\gamma_{L/A}$:

$$\gamma_{S/A} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/A} \cos \theta$$

unde θ este unghiul de contact între solid şi lichid.

Umectarea completă are loc atunci cînd unghiul de contact este zero (etalare). Umectarea are loc însă şi cînd unghiul de contact este mai mic de 90˚. Lipsa totală de umectare este atunci cînd unghiul de contact este 180˚.

Gradul de umectare depinde de polaritatea suprafeţelor care vin în contact. În cazul unor pulberi hidrofobe suspendate în apă se observă tendinţa la flotare, datorită lipsei

umectării. În acest caz dizolvarea nu se poate manifesta. De aceea este importantă adăugarea unor agenţi de umectare.

Umecatarea este un proces important şi la dizolvarea capsulelor şi a comprimatelor.

2.3.2.3.4.Supozitoare

Studiul dizolvării substanţelor medicamentoase din supozitoare este important atît în faza formulării cît şi a controlului lor după stocare.

Se pot folosi diferite metode pentru studiul dizolvării in vitro din supozitoare: metoda paharului, metoda coşuleţului; metoda membranei de difuzie; metoda dializei şi metoda celulei cu flux continuu de solvent (fig.2.12)

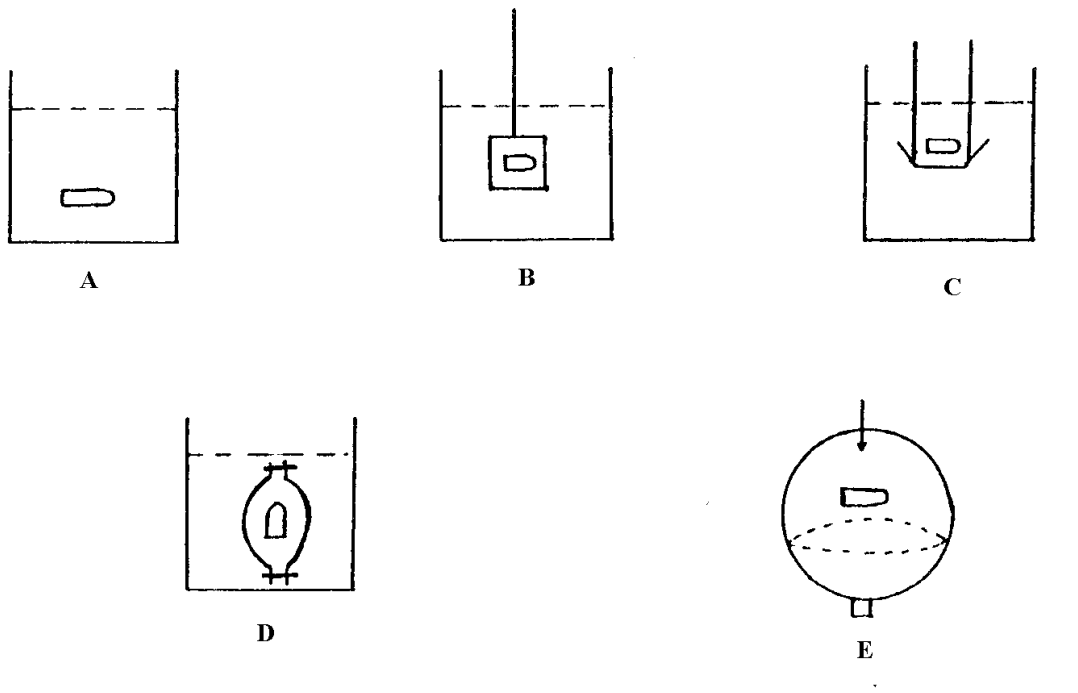


Fig. 2.12 Metode pentru studiul dizolvării in vitro a substanţelor medicamentoase din supozitoare

Primele metode enumerate au fost folosite iniţial, în prezent se dezvoltă construcţii standardizate de tipul metodei coşuleţului rotativ, sau a celulelor cu flux continuu de solvent.

2.3.2.3.5.Suspensii

Suspensiile farmaceutice lichide ale unor substanţe medicamentoase insolubile în mediul de dispersie se folosesc pentru considerente de uşurinţă a administrării la unii

pacienţi care nu pot înghiţi comprimate, dar şi din alte raţiuni. În cazul lor, dizolvarea substanţei medicamentoase ar putea fi privită ca similară celei care are loc după dezagregarea comprimatelor sau capsulelor. În suspensii există pe lîngă substanţa medicamentoasă şi vehicul, agenţi de creştere a viscozităţi, agenţi umectanţi, etc.

Pentru studiul dizolvării se pot folosi metodele menţionate pentru particulele substanţei medicamentoase, sau dispozitivele oficializate.

Profilul dizolvării depinde de caracteristicile individuale ale particulelor, mărime, formă, grad de polidispersie, precum şi de natura şi cantitatea agenţilor de creştere a viscozităţii (polimeri hidrosolubili la suspensiile apoase) şi de gradul eventual de interacţiune sau adsorbţie cu substanţa medicamentoasă, precum şi de caracteristicile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase.

2.3.2.3.6.Medicamente semisolide topice (unguente, creme, geluri, paste)

In cazul unguentelor se efectuează studii de dizolvare în etapa formulării, precum şi a producţiei şi stocării. În general cedarea substanţei medicamentoase din unguente, în care este dizolvată, sau suspendată, are loc liniar cu rădăcina patrată a timpului, după cum se va mai arăta.

Aparatele folosite la studiul dizolvării sunt diferite. În general ele plasează proba în contact dirct cu mediul de dizolvare, sau proba este izolată în compartimentul donor, de compartimentul receptor, printr–o membrană(animală, de dializă, sau polimerică). În fig. 2.13 redă o schemă a acestui tip de dispozitiv.

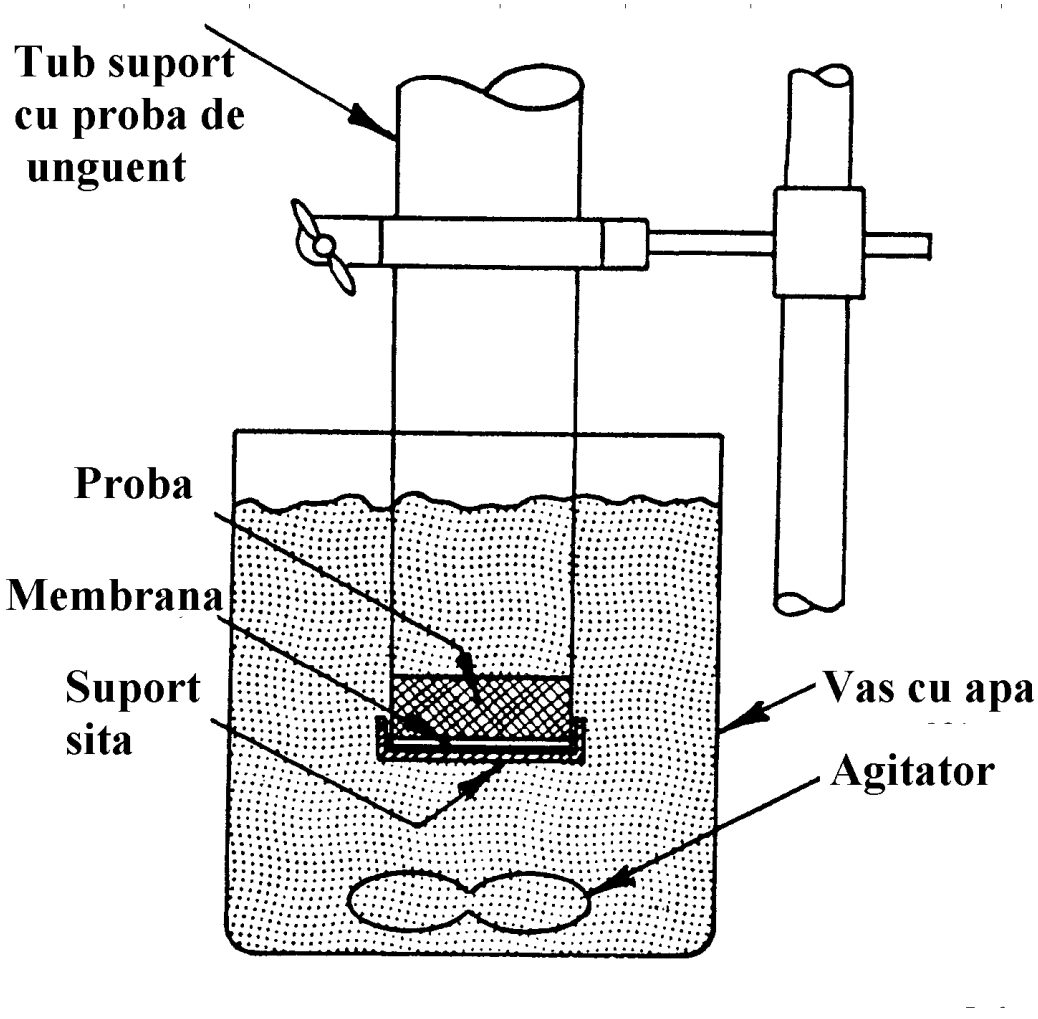


Fig.2.13.Schemă a dispozitivului de studiu a dizolvcarii din unguente

In cele descrise la acest subcapitol s–au prezentat diferite procedee de studiu a dizolvării din difeite forme farmaceutice. Trebuie subliniat faptul că meztodologia in vitro nu poate suplini testarea biodisponibilităţii. Testarea dizolvării este însă de folos în evaluareaformulării, a calităţii produselor de la un lot la altul şi în anumite condiţii ele pot sugera soarta biodisponibilităţii.

2.3.2.4. Factori dependenţi de dispozitivul de determinare a dizolvării

Aceşti factori s–au descris anterior, la prezentarea metodelor şi dispozitivelor de dizolvare: excentricitatea tijei de agitare, vibraţiile care intervin la o anumită viteză de agitare, intensitatea agitării, aliniamentul axei tijei de agitare (centrarea), modificări în tipul de curgere, modul de prelevare a probelor, poziţionarea formei farmaceutice, tipul dispozitivului.

2.3.2.5. Factori dependenţi de condiţiile de lucru în testarea dizolvării.

Aceşti factori s–au prezentat de asemenea anterior, între ei fiind de importanţă: temperatura de lucru, mediul de dizolvare (compoziţie, pH, viscozitate,etc), alţi factori care pot interfera (adsorbţie, uniditatea probelor înaintea testării, timpul lor de stocare şi fenomene de "îmbătrînire" pe care le–au suferit, etc.

In concluzie, există numeroşi factori care pot influenţa dizolvarea substanţelor medicamentoase din formele farmaceutice, legaţi de formularea medicamentului, precum şi de modul de conducere a experimentului de dizolvare. De aceea se impune pe lîngă cunoaşterea lor şi o standardizare a condiţiilor de testare. În acest sens recomandările organismelor sanitare responabile de calitatea medicamentului, ghidurile elaborate şi normativele preconizate sunt de cea mai mare importanţă în realizarea unor studii cît mai corecte şi reproductibile. Natura chimica a substantei medicamentoase influenteraza difuzia să prin membrane naturale sau sintetice. De aceea este importanta standardizarea aparaturii şi a conditiilor de dizolvare şi difuzie pentru a putea efectua un control reproductibil a proprietatilor cercetate.

BIBLIOGRAFIE

1.Banakar U.V.: Pharmaceutical dissolution testing, M.Dekker Inc., New York,1992
2.McGinity J., Stavchansky S., Martin A.: Bioavailability în tablet technology, în: PharmaceuticalDosage Forms:Tablets, H.A.Lieberman, L.lachman (Eds.), vol.II, M.Dekker Inc., New York, 1981
3.Leucuţa S.E.: Metode de laborator pentru aprecierea disponibilităţii farmaceutice a medicamentelor solide orale. Practica farmaceutică, C–da 7536, 1983, 23–34
4.Leucuta S.E., Topală L.: Influenţa formei farmaceutice şi a formulării asupra difuziei in vitro a fenobarbitalului prin membrană. Practica farmaceutică, nr.3, 1977, 35–42
5.Leucuta S.E., Pop R., Topală L., Ciupe R.: Influnţa formulării şi interacţiunilor farmaceutice asupra difuziei in vitro a fenobarbitalului. Clujul Medical, 51, 64–70,1978
6.Curea E., Leucuta S.E., Tămas S.: Disponibilitatea alopurinolului din comprimate. Farmacia, 28, 123–128,1980
7.Leucuta S.E., Benţe–Herman D.: Influenţa unor factori tehnologici asupra vitezei de dizolvare in vitro a digoxinei. Farmacia, 29, 161–166, 1981
8.Leucuta S.E., Pop R.D., Stefani–Thiess T., Topală L.: Farmacocinetica aspirinei stabilită in vitro cu ajutorul unui model farmacocinetic monocompartimentat. Farmacia, 29,167–172,1981L
9.Leucuta S.E., Pop RD.: Optimization of in vitro availability of diazepam. Clujul Medical, 55, 60–66, 982
10.Leucuta S.E., Pop .D.: Corelarea unor parametri ai disponibilităţii in vitro–in vivo ai fenobarbitalului. Clujul Medical, 55, 310–315, 1982
11.Leucuta S.E., Pop R.D., Polinicencu C., Topală L.: Influence des additifs alcalins sur la dissolution de l'aspirine des comprimes. ArcH.Union Med. Balk., 21, 161–162,1983
12.Leucuta S.E., Pop R.D.: Formularea, prepararea şi disponibilitatea in vitro a unor comprimate cu metiltestosteronă. Clujul Medical, 57, 61–65, 1984
13.Leucuta S.E., Pop R.D.: Influenţa formulării asupra vitezei de dizolvare in vitro a metronidazolului din comprimate. Farmacia, 33, 81–85, 1985
14.Leucuta S.E.: Controlled release of metronidazole from gelatin microspheres and ethylcellulose coated microcapsules and kinetics of drug release. Clujul Medical, 59, 346–352, 1986

15.Leucuta S.E., Poruţiu D., Polinicencu M.: Microsfere şi microcapsule cu adriamicină: preparare şi cinetica cedării in vitro. Farmacia, 35, 133–138,1987
16.Curea E., Ban I., Leucuta S.E., Bojiţă M., Cardan E.: Influenţa tamponării şi a microcapsulării acidului acetilalicilic în comprimate asupra vitezei de dizolvare şi a biodisponibilităţii. Farmacia, 3, 75–82, 1987
17. Leucuta S.E., Almasu I: Studiu comparativ al disponibilităţii fenitoinei din preparate farmaceutice. Neurologie, Psihiatrie,Neurochirurgie. 31, 283–294,1987
18.Filipas V., Leucuta S.E., Aldea M., Vida Simiti L.: Cinetica cedării in vitro şi a biodisponibilităţii nitroglicerinei dintr–un unguent lipofil, un film polimeric hidrosolubil şi un sistem terapeutic transcutanat. Farmacia, 35, 161–170, 1987
19.Polinicencu C., Leucuta S.E., Zdrenghea D., Kovats A., Stăncioiu N.: Influenţa formulării asupra cineticii eliberării şi a biodisponibilităţii clorurii de potasiu din comprimate cu matriţă hidrofilă. Farmacia, 35, 139–148, 1987
20.Leucuta S.E., Muresan V., Muntean R., Teodor F.: Studiul formulării şi vitezei de dizolvare in vitro a piroxicamului din comprimate. Farmacia, 36, 81–92,1988
21.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Poruţiu D.: Albumin microspheres as a drug delivery system for epirubicin: pharmaceutical, pharmacokinetics and biological aspects. Int.J.Pharm., 41, 213–217,1988
22.Leucuta S.E.: The kinetics of nifedipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics în man. Pharmazie, 43,,845–848, 1988
23.Leucuta S.E.: Influenţa formulării unor comprimate cu cedare prelungită asupra vitezei de dizolvare in vitro a chinidinei. Clujul Medical, 62, 70–74,1989
24.Leucuta S.E.: in vitro release kinetics and pharmacokinetics of nifedipine from controlled release granules. Clujul Medical, 62,177–183,1989
25.Leucuta S.E.: The in vitro release kinetics and the pharmacokinetics of miotic response în rabbits of gelatin and albumin microspheres with pilocarpine. Int.J.Pharm., 54, 71–78,1989
26.Leucuta S.E.: Studiul vitezei de dizolvare in vitro a nifedipinei din forme farmaceutice industriale şi experimentale de uz intern. Farmacia, 37, 129–137, 1989
27.Leucuta S.E., Grasu A., Gâtlan F., Baloescu C.: Influenţa factorilor de formulare asupra vitezei de dizolvare in vitro a prednisolonei din comprimate. Practica farmaceutică, C–da 9036, 1986,107–112
28.Leucuta S.E., Lupuţiu G., Chindriş E.: Influenţa formulării asupra vitezei de dizolvare in vitro a etenzamidei din comprimate. Clujul Medical, 60, 163–167, 1987
29.Leucuta S.E.: Influenţa formulării asupra dizolvării in vitro a fenitoinei din forme farmaceutice: suspensie, capsule,comprimate. Clujul Medical, nr.1, 1988, 82–87
30.Leucuta S.E.: Controlled release of nifedipine from gelatin microspheres qnd microcapsules:in vitro kinetics and pharmacokinetics în man. J.Microencapsulation, 7, 209–217, 1990
31.Leucuta S.E.: Evaluarea cineticii de cedare in vitro a nifedipinei din microsfere de gelatină. Farmacia,38, (3-4), 1-8, 1990
32.Leucuta S.E.: Tehnologia farmaceutică şi cedarea controlata a substanţelor medicamentoase. Practica farmaceutică, nr.2, 59–84, 1982
33.Leucuta S.E., Ponchel G., Duchene D.: Oxprenolol release from bioadhesive gelatin/poly(acrylic acid) microspheres. J.Microencapsulation, 14,511–522, 1997
34.Leucuta S.E.: Magnetic microspheres and microcapsules as carriers for intravascular administration of metronidazole. Drug Dev.Ind.Pharm., 12, 2281–2288, 1986
35.Achim M., Leucuta S.E.: Prepararea şi evaluarea in vitro a microsferelor de gelatină cu epirubicină. Farmacia, 45,45–52, 1997

36.Follidis M., Leucuta S.E.: Oral megaloporous system containing oxprenolol microspheres: in vitro kinetics and pharmacokinetics în man. 6–eme Congres Intern. Technol.Pharm., APGI (Ed.), Paris, vol.1, 73–80, 1992
37.Brossard C., Wouessidgjewe D.: Controle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides a liberation ralentie. S.T.P.Pharma 6,728–741,1990
38.Sood A., Panchagnula R.: Role of dissolution studies în controlled release drug delivery systems. S.T.P.Pharma, 9, 157–168, 1999
39.xxx United States Pharmacopoea, XXIV rev., United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md., 2000
40.xxx British Pharmacopoeia ,HMSO, London, 1980
41.xxx Pharmacopee Europeene, ed. a 3-a
42.xxx Farmacopeea Romana ed. a X–a, Editura Medicală, Bucuresti, 1993
43. Karth M.G., Higuchi W.I., Fox J.L.: J.Pham.Sci., 74, 612, 1985
44.Leucuta S.E., Pop R.D.: Metodologie de optimizare a formulării comprimatelor orale. Practica farmaceutică, C–da 7535,1983, 77–82
45.Leucuta S.E., Neamţu M.: Etude physico-chi,ique des dispersion solides hydrophiles du phenobarbital. Ann.Pharm. Fr., 38,411–420,1980
46.Neamţu M., Leucuta S.E.: Etude physico-chimique de l'interaction du diazepam avec des excipients hydrophiles.Ann.Pharm.Fr., 38, 507–511,1980
47. Solvang S., Finholt P.: J.Pharm.Sci., 59, 49, 1970
48.Solonari L.:Teză de doctorat, Formularea comprimatelor cu ibuprofen cu cedare imediată,Universitatea de Medicină şi Farmacie "I.Hatieganu", Cluj–Napopca, 2000
49. Bodea A., Leucuţa S.E.: Optimization of hydrophilic matrix tabmlets using a D–optimal design. Int.J.Pharm., 153, 247–255,1997
50.Bodea A., Leucuţa S.E.: Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design. Int.J.Pharm., 154, 49–57, 1997

2.4.MODELE DE D1FUZIE. DIFUZIA ÎN SISTEME BIOLOGICE

2.4.1.Modele in vitro, în situ şi in vivo

Intrucît administrarea perorală este calea cea mai frecventă de administrare a medicamentelor, studiul in vitro a proceselor care reproduc procrese in vivo este util în identificarea unor factori biofarmaceutici potenţiali implicaţi în absorbţie.

Un factor important care influenţează absorbţia substanţelor medicamentoase este permeabilitatea acesteia prin mucoasa gastrointestinală (1).

2.4.1.1.Modele in vitro şi aparatura folosită

In literatură sunt menţionate diferite metode experimentale pentru studiul difuziei precum şi celule de difuzie. Un exemplu de concepţie simplă dar foarte bună pentru acest tip de studii este redată în fig.2.14(3).

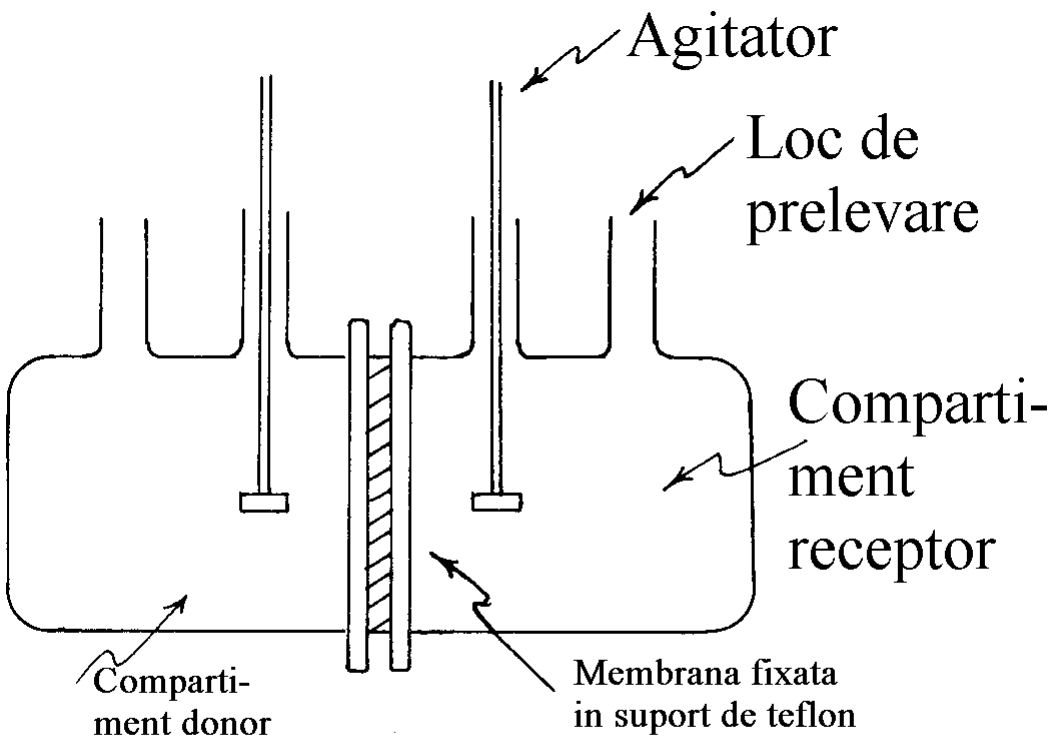


Fig.2.14 Celulă de difuzie

Compartimentul donor este umplut cu soluţia medicamentoasă. Din compartimentul receptor se prelevează probele care apoi se determină cantitativ. Celulele sunt din plastic sau sticlă; un agitator se plasează în interiorul fiecărui compartiment. Ambele compartimente se termostatează.

Pe un principiu asemănător s–au construit şi alte tipuri de celule de difuzie, inclusiv celule în care compartimentul donor şi receptor au fost separate cu membrane semipermeabile sau cu membrane biologice: piele, strat cornos, cornee, alte membrane animale.

Metoda sacului intestinal întors s–a utilizat pentru stabilirea caracteristicilor de permeabilitate a unor substanţe medicamentoase legate de absorbţie. Procedeul implică izolarea unui mic segment din intestinul unui animal de laborator (şobolan, cobai, hamster), răsucirea segmentului astfel încît mucoasa să fie la exterior, ligaturarea segmentului la capete, introducerea în sac a unui volum de ser fiziologic tamponat, fără substanţa medicamentoasă, şi incubarea sacului într–o soluţie tampon fiziologică oxigenată în care se găseste substanţa medicamentoasă, la 37˚C. În lichidul seros se dozează apoi substanţa medicamentoasă care a difuzat în timp (2).

Intr–o variantă a metodei, s–au secţionat fragmente de intestin tăiate în inele de mărimea dorită, şi s–au incubat în soluţia unei substanţe medicamentoase, tamponată, la 37˚C, pentru a observa posibilitatea activităţii enzimatice, prin formarea de glucuronaţi.

Un alt model in vitro este ficatul izolat perfuzat. Utilitatea acestui model constă în posibilitatea studierii efectului primului pasaj hepatic, pe care unele substanţe medicamentoase îl suferă după administrarea orală şi absorbţia gastrointestinală, cînd substanţa absorbită este condusă prin vena portă la ficat. În cazul metabolizării sale, efectul eliminării presistemice determină o reducere a biodisponibilităţii, care la unele substanţe medicamentoase este semnificativă (beta blocante, hormoni sexuali, salicilamidă, acid acetilsalicilic, morfină, etc).

O reprezentare schematică a modelului ficatului izolat este redată în fig. 2.15

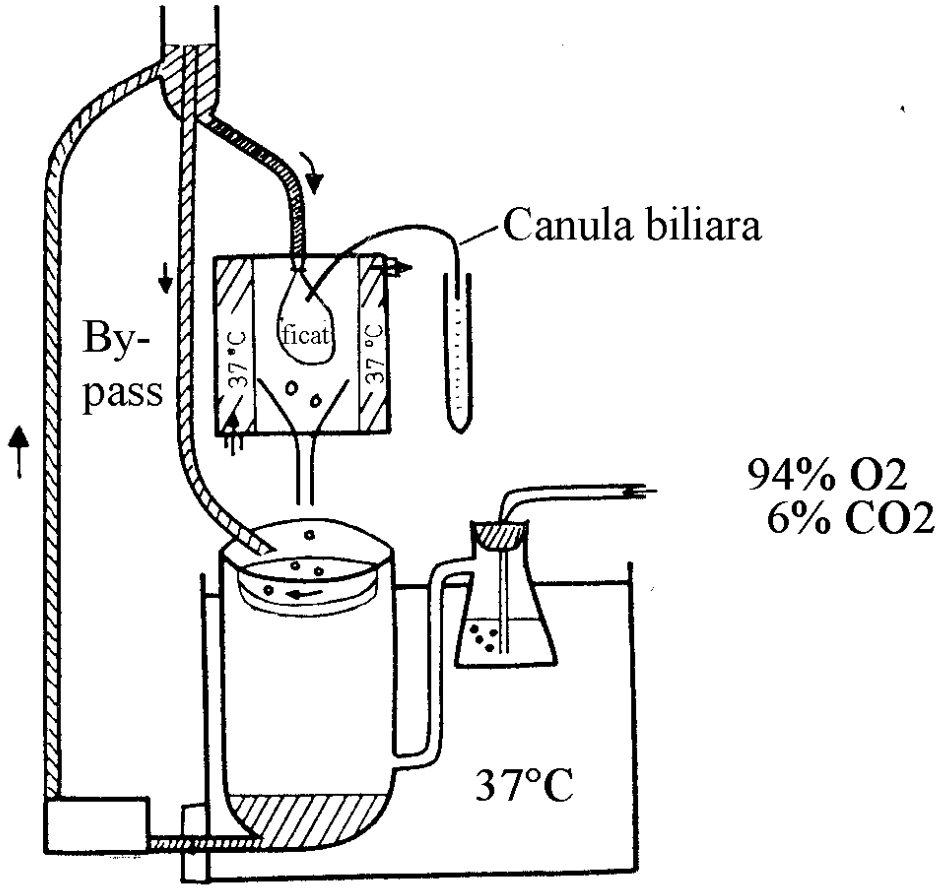


Fig.2.15 Schemă a modelului ficatului izolat perfuzat

Din rezervorul medicamentos, soluţia este perfuzată în ficat care este organul de eliminare. Ci este concentraţia substanţei medicamentoase în rezervor, care intră în organ; Co este concentraţia substanţei medicamentoase în soluţia care părăseşte organul şi intră în rezervor; Ce este concentraţia în organul de eliminare; VB este fluxul de sînge cqre intră şi iese din organul de eliminare; VE este volumul organului de eliminare; VR este volumul rezervorului medicamentos; M este substanţa eliminată din sistem; Km este constanta de viteză de ordinul întîi a eliminării.

Un model al aparatului de perfuzare a ficatului izolat este redat în fig.2.16

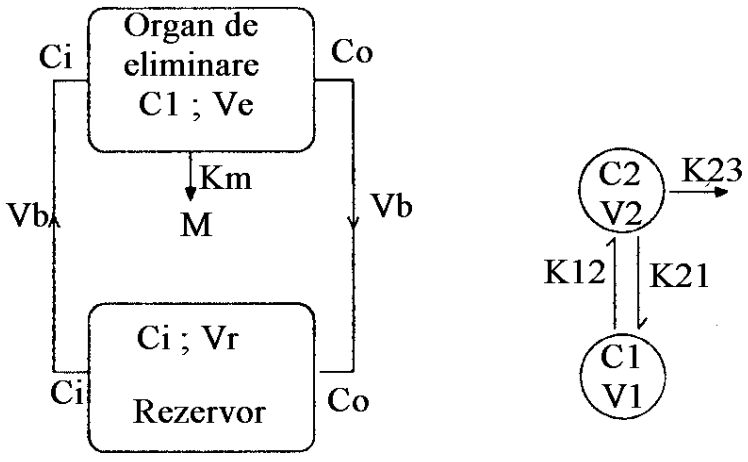


Fig.2.16 Model al dispozitivului de lucru cu ficatul izolat perfuzat

Modelul poate fi folosit pentru evaluarea efectului metabolizării asupra substanţei medicamentoase, excreţia biliară şi recilarea, etc;

2.4.1.2.Modele în situ

Metoda segmentelor intstinale ligaturate foloseşte diferite porţiuni de intestin, izolate şi studiate în condiţia menţinerii aportului sanguin gastrointestinal. Se pot efectua mai multe ligaturi la acelaşi animal, simultan. Fg.2.17 reda metodologia utilizată pe stomac de iepure (4).

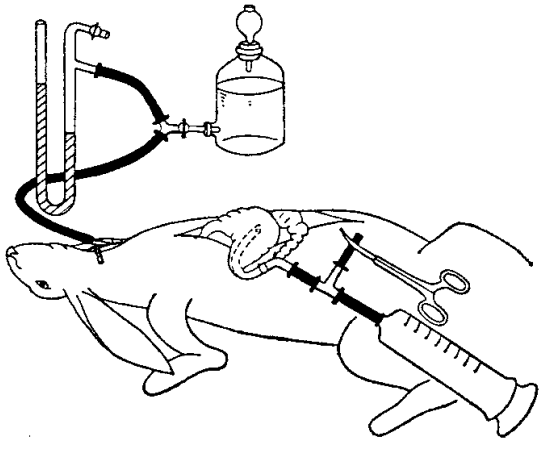


Fig.2.17 Procedura experimentală pentru studiul absorbţiei în situ pe stomac de iepure

După anestezie, se face cîte o ligatură la două niveluri ale pilorului. Se injectează soluţia medicamentoasă, apoi incizia laparotomică se inchide. Se pot face astfel de

izolări de porţţiuni şi la nivelul intestinului. Se potate determina absorbţia substanţei în circulaţie.

Un alt procedeu în situ constă în perfuzarea unor segmente gastrointestinale, în lumenul intestinal spre exemplu, şi măsurarea scăderii concentraţiei substanţei medicamentoase în lumen, sau o metodă de recirculare a soluţiei medicamentoase prin lumenul intestinal (5). Se poate constata dacă absorbţia este rapidă, moderată sau mare precum şi viteza absorbţiei.

2.4.1.3.Sisteme in vivo

O metodă pentru studiul absorbţiei substanţei medicamentoase utilizează administrarea i.v. sau orală din diferite produse medicamentoase şi determinarea valorii DL50.metoda nu reclamă metode analitice. Valoarea DL50 reflectă viteza şi mărimea absorbţiei în circulaţia sistemică.

Un procedeu care nu duce la pierderea animalelor, foloseşte o substanţă medicamentoasă al cărei efect farmacologic se poate aprecia: fenobarbitalul, după administrarea căruia la şobolani are loc instalarea somnului narcotic, uşor de evaluat: animalul răsturnat pe spate, nu mai revine la poziţia normală. Pe această bază s–a stabilit o procedură de evaluare a efectului unor săruri ale fenobabrbitalului, a stării sale neionizate sau ionizate, a unor forme farmaceutice diferite (soluţie, suspensie), a influenţei unor excipienţi (tensioactivi, agenţi de creştere a viscozităţii), a mărimii particulelor suspendate în apă sau ulei, a efectului unor inductori sau inhibiori enzimatici, etc, asupra vitezei de absorbţie in vivo (6).

Procedeul Thiry–Vela se poate folosi pentru studii de absorbţie, stabilitate, metabolism. Un segment al intestinului subţire (de cîine) este izolat cu menţinerea intactă a aportului de sînge, cu nervii şi circulaţia limfatică. Capetele proximal şi distal ale segmentului intestinal se exteriorizează prin peretele abdominal şi sez suturează pe loc, permiţînd utilizarea cronică a segmentului izolat sau utilizarea să repetată.

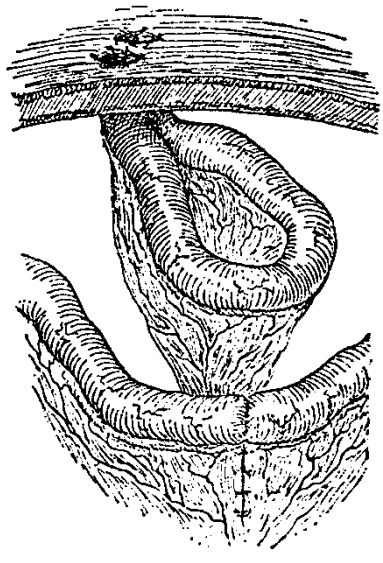


Fig. 2.18 Procedeul Thiry–Vela

Canularea sistemului hepatobiliar (a venei hepatoportale) permite administrarea substanţei medicamentoase în vena portă asigurînd pasajul 100% prin ficat. Se poate face ao apreciere a efectului primului pasaj hepatic şi o diferenţiere de metabolismul gastrointestinal (7).

Evaluarea biodisponibilităţii cu ajutorul unui model animal s–a folosit de diferiţi autori. Se preferă animale mari, cîine, iepure, cînd se pot face prelevări de sînge în mod repetat. În cazul folosirii animalelor mici (şobolani) se sacrifică un număr de animale la diferite perioade de timp după administrarea dozei (8–18).

Studiile in vitro, în situ sau in vivo referitoare la absorbţia substanţelor medicamentoase, reprezintă o etapă importantă în evaluarea farmacocinetică a formulărilor sau în caracterizarea permeazbilităţii substanţelor medicamentoase. Acest ultim aspect este de mare interes astăzi, cînd s–a efectuat o clasificare biofarmaceutică a substanţelor medicamentoase în funcţie de dizolvarea şi permeabilitatea lor, premiză a proprietăţilor lor biofarmaceutice (19). Sistemul de clasificare biofarmaceutică (SCB) permite efectuarea unor corelări in vitro–in vivo pe baza proprietăţilor de dizolvare şi permeabilitate ale substanţelor medicamentoase.

2.4.2.Absorbţia pe diferite căi de administrare

2.4.2.1.Absorbţia gastrointestinală a substanţelor medicamentoase.

Substanţele medicamentoase traversează membranele biologice vii prin două mecanisme principale: transportul pasiv şi activ.

Transportul pasiv constă într–o difuzie simplă, determinată de diferenţa concentraţiilor pe cele două părţi ale membranei. În absorbţia gastrointestinală substanţa medicamentoasă trece din lumen în care se găseşte într–o concentraţie mai mare, într–o regiune cu o concentraţie mai mică: circulaţia sistemică.

Transportul activ reclamă energie care poate fi oferită de o enzimă sau un transportor biochimic pentru a străbate membrana.In acest tip de transport deplasarea se poate face şi dintr–o regiune cu concntraţie mai mare spre altă regiune cu concentraţie mai mică prin acţiunea de "pompare" pe care o realizează sistemele biologice de transport.

Există şi alte tipuri de transport, convectiv şi prin perechi de ioni, dar principal este cel pasiv.

Multe substanţe medicamentoase sunt acizi slabi sau baze slabe. Gradul lor de ionizare depinde de valoarea pKa (tăria acidului sau bazei) şi de pH–ul mediului. Conform ecuaţiei Henderson–Hasselbalch în cazul unui acid slab,

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

în care $[HA]$ este concentraţia acidului slab neionizat iar $[A^-]$ este concentraţia formei ionizate .

In cazul unei baze slabe,

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

în care este concentraţia bazei, iar $[BH^+]$ este concentraţia formei ionizate a bazei. pKa este exponentul de disociere pentru acidul slab în fiecare caz. Pentru o bază slabă pKa= pKw –pKb reprezentînd exponentul de disociere al apei (s) şi al bazei (b).

Procentul ionizării unui acid slab este raportul concentraţiei substanţei medicamentoase în forma ionizată (I) şi nedisociată(N) înmulţit cu 100 :

% ionizat = (I / (I+N)).100

Ecuaţia Henderson–Hasselbalch se poate scrie pentru un acid slab:

$N/I = 10^{(pKa-pH)}$ = antilog(pKa–pH)

sau

N = I antilog (pKa – pH)

Inlocuind pe N în ecuaţia pentru procentul ionizării se obţine:

$$\% \text{ ionizat} = \frac{100}{1+\text{antilog}(pKa-pH)}$$

şi similar, pentru o bază:

$$\% \text{ ionizat} = \frac{100}{1+\text{antilog}(pH-pKa)}$$

In ultimele două ecuaţii pKa se referă la acidul slab, respectiv la acidul conjugat cu baza slabă.

Procentul ionizării variază deci în funcţie de pH. Acizii slabi sunt ionizaţi la un pH mai mare decît valoarea pKa, în timp ce bazele slabe sunt ionizate la o valoare a pH mai mică decît pKa. În punctul în care pH este egal cu pKa substanţei medicamentoase, există cantităţi egale de formă ionizată şi moleculară a substanţei medicamentoase.

2.4.2.1.1.Teoria pH–partiţiei

Esteo ipoteză care se bazează pe faptul că membranele biologice sunt predominant lipofile, situaţie care permite substanţelor medicamentoase să le străbată în forma neionizată, moleculată, mai solubilă în lipide. Aceasta înseamnă că substanţele medicamentoase se absorb din tractul gastrointestinal prin difuzie pasivă, în funcţie de fracţia moleculelor neionizate la pH–ul locului de absorbţie. Coeficientul de repartiţie între membrana biuologică absorbantă şi sucurile digestive este mare pentru speciile nedisociate ale substanţei medicamentoase, ceea ce favorizează transportul formelor moleculare din lumenul intestinal prin peretele mucoasei în circulaţia sistemică.

Această ipoteză a fost cercetată in vitro şi in vivo pentru multe substanţe medicamentoase şi şi–a dovedit doar parţial valabilitatea. În realitate ambele specii, neionizate şi ionizate traversează membrana.

Transportul prin mucoasă este reprezentat de legea lui Fick:

$$-(dM/dt) = (DmSK/h)(Cd-Cp)$$

unde M este cantitatea substanţei medicamentoase în compartimentul digestiv la timpul t, Dm este coeficientul de difuzie în membrana intestinală, S este suprafaţa membranei, K este coeficientul de repartiţie între membrabă şi mediul apos din intestin, h este grosimea membranei, Cd este concentraţia substanţei medicamentoase în compartimentul digestiv, iar Cp este concentraţia substanţei medicamentoase în plasmă la timpul t. Deoarece în compartimentul digestiv concentraţia este mai mare decît în cel plasmatic se poate considera constant. Ecuaţia devine:

$$-(dM/dt) = DmSKCd / h$$

Numurătorul din partea dreaptă a ecuaţiei reprezintă coeficientul de permeabilitate P.Transformînd masa în concentraţie,M=C.V),

$$-(dCd/dt) = Pd.Cd$$

$$-V(dCp/dt) = Pp.Cd$$

în care Cd şi Pd sunt concetraţia şi coeficientul de permeabilitate, pentru transferul substanţei din intestin în plasmă, iar Cp şi Pp sunt pntutransferul invers diplasmă în intrstin. Intrucît volumul V şi concentratia în tubul digestiv Cd sunt constante, împărţind cele două ecuaţii de sus:

$$(dCd/dt) / (dCp/dt) = Pd / Pp$$

adică raportul vitezelor de absorbţie intestin–plasmă şi plasmă–intestin este egal cu raportul coeficientilor de permeabilitate.

Studii experimentale au dovedit că substanţele medicamenoase parţial ionizate au un raport crescut al permeabilităţii din intestin spre plasmă. Dar şi substanţele mediamentoase ionizate au un raport al Pd/Pp supraunitar, ceea ce rată că pătrunderea se face prin fluxul de sodiu cu care se cuplează.

Alţi autori au arătat şi posibilitatea absorbţiei ionilor mici şi a moleculelor mici neionizate, prin porii umpluţi cu apă şi prin stratul de difuzie apos din faţa membranei, etc.

Cînd coeficientul de permeabilitate al membranei intestinale este mai mare decît al stratului staţionar de apă din jurul acesteia, stratul apos reprezintă etapa limitantă a absorbţiei. Dacă permeabilitatea prin stratul apos este mult mai mare decît prin membrană, transportul substanţei medicamntoase prin membrană este limitat de viteza difuziei prin membrană.

2.4.2.2.Absorbţia prin cornee

Administrarea locală a medicamentelor oculare necesită absorbţia substanţei medicamentoase prin cornee spre a ajunge la locul acţiunii, în segmentul anterior al globului ocular.

Corneea are un epiteliu lipofil urmat de stroma hidrofilă, ceea ce face ca traversarea să să fie în primul rînd dependentă de lipofilia moleculelor substanţei medicamentoase, dar şi de un anumit echilibru lipofil–hidrofil spre a putea străbate şi stroma.

Studiul transportului pilocarpinei prin cornee de iepure într–un experiment in vitro într–o celulă de difuzie, a arătat că permeabilitatea (coeficientul depermeabilitate P) este dependent de pH–ul mediului (20).

In cazul unei substanţe ionizabile, constanta de viteză a absorbţiei Kabs este:

$$Kabs = (S/V)\ (Pa / (1+(Pa/PoXs +Pp))$$

unde coeficientul de permeabilitate prin membrană Pm menţionat în subcapitolul anterior, este împărţit în doi termeni: Po coeficientul de permeabilitate pentru forma neionizată lipofilă a substanţei medicamentoase şi Pp coeficientul de permeabilitate pentru forma polară sau a căii apoase de penetrare a speciilor ionizate şi neionizate.

$$Pm = PoXs + Pp$$

Fracţia speciilor neionizate Xs la pH–ul suprafeţei membranei în stratul apos este pentru acizi respectiv baze, redat în ecuaţiile următoare:

$$Xs = \left(\left[H^+\right]_s / \left[H^+\right]_s + Ka = \frac{1}{1 + \text{antilog}\ (pHs - pKa)}\right.$$

$$Xs = \left(Ka / \left[H^+\right]_s + Ka = \frac{1}{1 + \text{antilog}\ (pKa - pHs)}\right.$$

Ka este constanta de disociere a acidului slab sau a unui acid slab conjugat cu o bază slabă, iar $[H^+]_s$ este concentraţia ionilor de hidrogen la suprafaţa membranei . Valoarea pHs adică a pH–ului la suprafaţa membranei nu este egal cu pH soluţiei tamponate (sau a lumenului digestiv), iar în cazul membranei intestinale, aceasta secretă specii care realizează un tampon acid carbonic– bicarbonat, şi doar între pH=6,5–7 pH–ul lumenului este egal cu al suprafeţei mucoasei. Valoarea Xs este egală cu unitatea la moleculele neionizate, iar Pp are valori foarte mici pentru moleculele mari.

In cazul exemplului cu pilocarpina, care are pKa este 6,67 la 34˚C.

Relaţia între permeabilitate P şi fracţia moleculelor neionizate ale pilocarpinei bază, fB este:

$$P = P_B f_B + P_{BH^+}.f_{BH^+}$$

unde B se referă la bază iar BH^+ la forma ionizată sau forma de acid cnjugat. Deoarece $f_{BH^+} = 1 - f_B$

ecuaţia de sus devine:

$$P = P_{BH^+} + (P_B - P_{BH^+})f_B$$

S–a calculat în experimentul menţionat că la valori ale pH–ului soluţiei în compartimentul donor de 4,67 ; 5,67 ; 6,24 ; 6,4 ; 6,67 ; 6,69 ; 7,04 ; 7,4 s–au calculat valorile pentru P (10^6 cm/sec) următoare: 4,72 ; 5,44 ; 6,11 ; 6,81 ; 7,06 ; 7,56 ; 7,55 ; 8,79 ; 8,85 . Deci permeabilitatea creşte cu creşterea pH–ului şi deci cu formarea unei fracţii mai mari de molecule de pilocarpină nedisociată.

2.4.2.3.Absorbţia percutanată

Absorbţia percutanată implică o succesiune de etape pe care substanţa medicamentoasă le străbate din preparatul farmaceutic pînă ajunge în epidermul viu: dizolvarea în vehicul, difuzia substanţei dizolvate în hehicul pînă la suprafaţa pielei, şi traversarea stratului cornos. Etapa limitantă se consideră a fi străbaterea stratului cornos, care limitează permeabilitatea.

Factorii importanţi pentru penetrarea substanţei medicamentoase în piele sunt: concentraţia substanţei dizolvate, Cs, deoarece viteza de pătrundere este proporţională cu concentraţia; coeficientul de repartiţie K între piele şi vehicul, care este o măsură a afinităţii relative a substanţei medicamentoase faţă de piele şi vehicul; şi coeficienţii de difuzie care reprezintă rezistenţa barierelor, vehicul şi piele, faţă de deplasarea moleculelor substanţei medicamentoase, prin vehicul ,Dv şi piele Ds. Mărimea relativă a coeficienţilor de difuzie Dv şi Ds, determină care etapă este limitantă a difuziei: cedarea din vehicul sau trecerea prin piele.

Ecuaţia de difuzie în cazul unui experiment de difuzie al unui corticosteroid dintr–un produs hidrofil într–un mediu nepolar semnificînd pielea a fost (21):

$$-(dC_V/dt) = (SK_{VS}D_SC_V / Vh)$$

in care Cv este concentraţia substanţei dizolvate în vehicul ; S este mărimea suprafeţei pe care s–a aplicat produsul; Ksv este coeficientul de repartiţie piele(strat cornos)–vehicul; Ds este coeficientul de difuzie al substanţei medicamentoase în piele; V este volumul produsului medicamentos aplicat; h este grosimea barierei pielei.

Coeficientul de difuzie şi grosimea barierei pielei pot fi înlocuite cu rezistenţa la difuzie a pielei, Rs:

$$Rs=h/Ds$$

iar ecuaţia de sus devine:

$$-(dC_V/dt) = (SK_{VS}C_V)/(VR_S)$$

In starea staţionară,

$$-V(dC_V/dt) = V_R\ (d_{CR} / dt)$$

Vitza cedării substanţei din compartimentul donor este egală cu viteza acumulării sale în compartimentul receptor. Se poate obţine astfel cantitatea de substanţă medicamentoasă M_R în compartimentul receptor la timpul t:

$$M_R = (SK_{VS}C_V /R_S)t$$

iar fluxul J este:

$$J = M_R / S.t = (K_{VS}\ C_V / R_S)$$

Intr–un alt studiu s–a arătat relaţia dintre cedarea unui corticosteroid in vitro din vehicul, străbaterea unei membrane biologice in vitro şi acţiunea vasoconstrictoare in vivo, în funcţie de compoziţia vehiculului (22) (fig.)

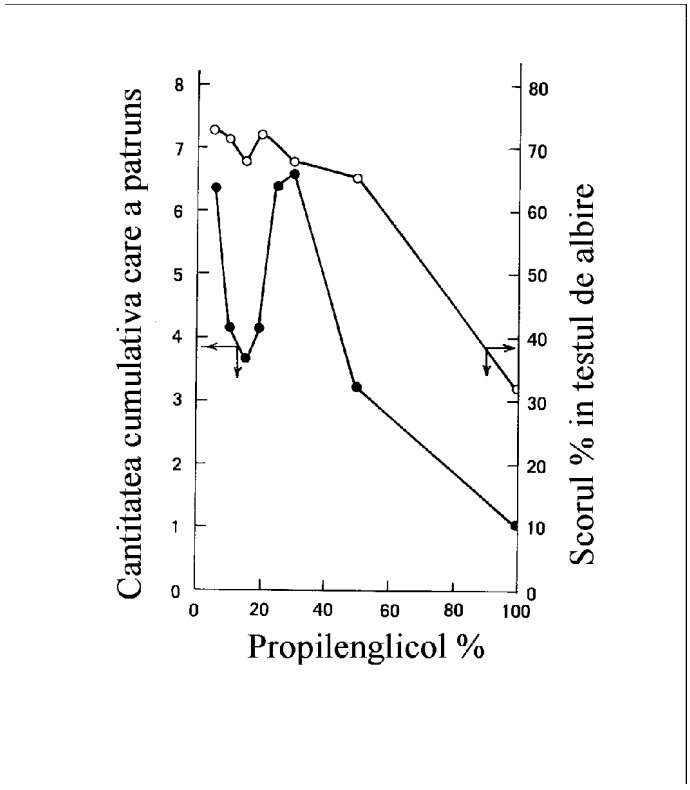


Fig. 2.19 Comparatie intre pătrunderea corticosteroidului prin membrana biologică in vitro (.) şi acţiunea vasoconstrictoare in vivo(o)

In studiul menţionat s–a modificat Ds, Kvs şi Cv spre a îmbunătăţi penetraţia cutanată prinn piele prelevată de la cadavru, a fluocinonidului şi a fluocinolon acetonidului, încorporaţi în diferite geluri de carbopol cu conţinut variat de propilenglicol, un bun solvent pentru corticosteroizi.

Coeficientuol de difuzie Ds al substanţei medicamentoase în bariera cutanată poate fi infleuenţat princomponenţii vehiculului, solvent şi tensioactiv, iar un coeficient de repartiţie optim se aobţine modificînd afinitatea vehiculului faţă de substanţa medicamentoasă.

Informaţiile obţinute din experiment pot fi utilmizate la formularea medicamentelor topăice. Astfel, ar trebui ca înteaga cantitate de substanţă medicamentoasă să fie dizolvată în vehicul; asocierea solventului substanţei medicamentoase în vehicul trebuie să menţină un coeficient de repartiţie favorabil, adică substanţa medicamentoasă săfie solubilă în vehicul dar să posede o mare afinitate pentru bariera cutanată în care trebuie să pătrundă; componenţii vehiculului să influenţeze favorabil permeabilitatea stratului cornos.

O aplicare a acestor principii s–a realizat în alte lucrări experimentale (23).

Studiile de transfer al substanţelor medicamentioase prin piele, efectuate in vitro, au servit şi la determinarea energiei de activare necesare transportului (26).

Permeabilitatea prin membrane reclamă energie de activare, ceea ce se exprimă prin ecuaţia Arrhenius:

$P = P_o \cdot e^{-(Ep/RT)}$

$\ln P = \ln P_o - E_p/RT$

in care Po este un factor independent de temperatură şi proporţional cu numărul de molecule care intră în film şi cu probabilitatea că aceste molecule au suficientă energie să angajeze procesul de difuzie; Ep este energia de activare a permeabilităţii, R este constanta gazelor iar T temperatura termodinamică.

In cazul transportului prin piele de la cadavru, a unor alcooli, s–a constatat că alcooli mai puţin polari penetrează pielea mai rapăid ş necesită energie de activare mai mică (10 kcal/mol) faţă de alcooli mai polari (16,5 kcal/mol).

2.4.2.4.Absorbţia bucală

Absorbţia substanţelor medicamentoase prin mucoasa bucală poate fi explicată prin teoria pH–partiţiei (24). Aplicarea acestei teorii la studiul absorbţiei unor acizi n–alcanoici (25) s–a făcut in vitro, folosind un model cu fază lipidică–apoasă în care pot difuza numai speciile neionizate. Spre deosebire de mucoasa intestinală, mucoasa bucală nu are căi apoase, pori umpluţi cu apă, iar pH suprafeţei este practic egal cu al soluţiei tamponate. Absorbţia bucală este de ordinul întîi:

$\ln (C/Coe) = -Kabs.t$

unde C este concentraţia acidului n–alcanoic în soluţia apoasă în compartimentul donor sau al mucoasei. Constanta de viteză a absorbţiei, Kabs este:

$Kabs = (S/V)(Pa / 1+(Pa/PoXs))$
unde semnificaţia termenilor a fost dată anterior.

Expresia pentru X s–a meniţonat de asemenea anterior.

Constantele de viteză ale absorbţiei bucale ,calculate, concordă cu modelul folosit. Studiul a arătat o corespondenţă bună între teoria difuziei şi absorbţia in vivo şi sugerează că poate fi un instrument util în studiile structură–activitate, nu numai pentru permeabilitatea bucală, ci şi pentru absorbţia prin membranele biologice în general.

BIBLIOGRAFIE

1.Kaplan S.A., Jack M.L.: in vitro, în situ and in vivo models în bioavailability assessment, în:Principles and perspectives în drug bioavailability, Blanchard J., Sawchuk R.J., Brodie B.B. (Eds.), S.Karger, Basel, 1979
2.Wilson T.H., Wiseman G.: The use of sacs of everted small intestine for the study of the transferance of substances from the mucosal to the serosal surface. J.Physiol., 123, 116–125,1954

3.Rowland M.: Application of clearance concepts to some literature data on drug metabolism în the isolated perfused liver preparation and in vivo. Eur. J.Pharm.Sci., 17, 352–356, 1972
4.Goto S., et al.: Effect of combination of pharmaceuticals on gastrointestinal absorption. Chem.Pharm.Bull., 16, 332–337, 1968
5.Schanker L.S. et al.: Absorption of drugs from the rat small intestine. J.Pharmac.Exp.Ther., 123, 81–88, 1958
6. Leucuta S.E., Bodea A.: Biofarmacie–Farmacocinetică, Lucrări practice, Tipografia universitară ,Universitatea de Medicina şi Farmacie "Iuliu Hatieganu", Cluj–Napoca, 1996
7. Boyes R.N. et al.: Oral absorption and disposition kinetics of lidocaine în dogs. J.Pharmac.Exp.Ther., 174, 1)8, 1970
8.Leucuţa S.E.,, Pop R.D., Kory M., Bohm B., Melian E.: Farmacocinetica litiului administrat sub formă de monoglutamat la cîine. Clujul Medical, 51, 347–351,1978
9.Leucuta S.E., Pop R.D., Kory M., Toader S., Bohm B., Melian E.: Biodisponibilitatea unor săruri de litiu administrate la cîine. Practica farmaceutică, nr.2, 59–66, 1979
10.Leucuta S.E., Pp R.D., Kory M., Toader S., Bohm B., Melian E.: Pharmacokinetics and bioavailability of lithium administered to dogs as monoglutamate and carbonate. Pharm.Acta Helv., 54, 343–346, 1979
11.Pop R.D., Leucuta S.E., Toader S., Kory M.: Phamacokinetic interactions of lithium with caffeine and magnesium after single and multiple doses în rats. I–er Congres Europeen de Biopharmacie et Pharmacocinetique, J.M.Aiache, J.Hirtz (Eds.), Tec.Doc.,Paris,1981, 550–554
12.Leucuta S.E., Pop R.D., Kory M., Toader S., Metes S., Melian E.: Farmacocinetica litiului la şobolani şi cîini. Clujul Medical, 54, 336–339, 1981
13.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Poruţiu D.: Studiul farmlacocinetic al adriamicinei în sezr, plămîni şi inimă după administrarea unei doze unice intravenos la şobolani sub formă de microsfere de albumină. Oncologia, 26, 1–50, 1987
14.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D.:Influenţa administrării metronidazolului sub formă de microsfere de gelatină asupra farmacocineticii pulmonare a unei doze unice intravenos la şobolani. Farmacia, 35,119–126, 1987
15.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Poruţiu D.: Albumin microspheres as a drug delivery system for epirubicin:pharmaceutical, pharmacokinetic and biological aspects. Int.J.Pharmaceutics, 41, 213–217, 1988
16.Leucuta S.E.: The in vitro release kinetics and the pharmacokinetics of miotic response în rabbits of gelatin and albumin microspheres with pilocarpine. Int.J.Pharmaceutics, 54, 71–78,1989
17.Leucuta S.E., Kory M., Toader S., Făgărăşan E.: Farmacocinetica diazepamului, nitrazepamului, clordiazepoxidului şioxazepamului după dministrarea unor doze unice intravenos la cîini. Clujul Medical ,63,257-262,1990
18.Leucuta S.E., Kory M., Toader S., Făgărăşan E.: Influenţa tratamentului cu doze repetate de fenobarbital asupra farmacocineticii unor benzodiazepine administrate la cîine în doză unică oral. Clujul Medical.,44,65-69,1991
19.Amidon G.L., Lennernas H., Sha V.P., Crison J.R.: A theoretical basis for a biopharmaceutic classification system: the corrrelation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm.Res., 12,413–419, 1995
20.Mitra A.K., Mikkelson T.J.: J.Pharm.Sci., 77, 771, 1988
21. Turi J.S., Danielson D., Wolterson W.: J.Pharm.Sci., 68, 275, 1979
22.Ostrenga J., Steinmetz C., Poulsen B.: J.Pharm.Sci., 60,1177, 1971

23.Leucuta S.E.: Influenţa solubilităţii şi a coeficientului de repartiţie a fluocinolon acetonidului în fazele unui unguent emulsie ulei în apă asupra difuziei in vitro şi a biodisponibilităţii cutanate. Farmacia, 35, 109–118, 1987
24. Beckett A.H., Moffat A.C.: J.Pharm.Pharmacol., 20, 239S, 1968
25.Ho N.F.H., Higuchi W.I.: J.Pharm.Sci., 60, 537, 1971
26. Blank I.H., Scheuplein R.J., MLcFarlane D.J.: J.Invest.Dermatol., 49, 582, 1967

2.5. CEDAREA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE DIN FORME FARMACEUTICE CU CEDARE MODIFICATĂ (PRELUNGITĂ ŞI/SAU CONTROLATĂ)

2.5.1.Consideraţii generale

Formele farmaceutice dozate convenţionale (comprimate, unguente, supozitoare, etc) eliberează substanţa medicamentoasă la locul de absorbţie prin dizolvare rapidă.

Formele farmaceutice cu cedare modificată sunt produse medicamentoase în care printr–un procedeu tehnologic se asigură eliberarea substanţei medicamentoase cu o viteză mică, prelungind absorbţia în circulaţia generală, menţinînd astfel niveluri medicamentoase terapeutice pe o durată mai mare de timp şi prelungind în ultimă instanţă efectul terapeutic. Avantajul acestor preparate este printre altele o îmbunătăţire a cooperării pacienţilor cu schema de administrare a medicamentului, care este mai puţin frecventă, precum şi o reducere a fluctuaţiilor nivelurilor medicamentoase plasmatice în medicaţia cu doze repetate, reducînd incidenţa şi gravitatea efectelor adverse. Substanţele medicamentoase care se pretează la o astfel de formulare, sunt cele cu timp de injumătăţire biologică scurt (3–4 ore) şi cu indice terapeutic mare. Aceste preparate se mai numesc şi medicamente cu cedare prelungită sau susţinută. Atunci cînd doza unitară conţine o fracţiune de substnţă medicamentoasă cu dizolvare rapidă în stomac şi o alta cu acoperire gastrorezistentă, enterosolubilă, produsul se numeşte cu cedare întîrziată.

Sistemele farmaceutice cu cedare controlată reprezintă o formulare deosebită, în sensul că asigură cedarea pe o durată mult mai lungă de timp, zile, săptămîni, luni sau chiar ani, cu o cinetică cunoscută şi reproductibilă, în general de ordinul zero, şi puţin sensibilă la variaţiile fiziologice de la locul de administrare. Tehnologiile sunt diferite, cedarea controlatăă fiind asigurată printr–o o membană polimerică sintetică avînd o porozitate definită, o matriţă capabilă să cedeze în condiţiile menţionate, etc.

Principiile modificării cedării din formele farmaceutice dozate sunt diferite:

a) modificarea vitezei de dizolvare: modificarea solubilităţii; modificarea suprafeţei specifice; modificarea formei, structurii suprafeţei şi mărimii particulelor; modificări cristalografice; modificarea condiţiilor de dizolvare;
b)modificarea vitezei de difuzie: modificarea grosimii stratului de difuzie; modificarea concentraţiei; modificarea coeficientului de repartiţie; modificarea porozităţii; modificarea coeficientului de difuzie, prin modificarea eficientă a mărimii moleculei sau prin modificarea viscozităţii.

Cedarea substanţelor medicamentoase din sistemele farmaceutice cu cedare modificată, prelungită sau controlată, implică atît dizolvarea cît şi difuzia (1–10).

Cedarea prelungită sau controltă se realizează prin formulare de obicei cu ajutorul unor polimeri. O clasificare a acestor formulari în funcţie de mecanismul difuziei în aceste sisteme este următoarea (10):

–sisteme rezervor, sau cu membrană
–sisteme de tip matriţă sau monolitice
–sisteme hibride (laminate, multiple)
–sisteme biodegradabile sau bioerodabile
–sisteme activate prin solvent (presiune osmotică, umflarea polimerului după îmbibare)
–sisteme controlate magnetic

2.5.2.Modalităţi de interpretare a cineticii de eliberare

Sistemele cu cedare controlata pot fi clasificate dupa mecanismul de eliberare a substantei medicamentoase (11,12): sisteme cu difuzie controlata (sisteme matrita şi sisteme rezervor sau cu membrana); sisteme activate prin patrunderea solventului (sisteme controlate prin presiune osmotica; sisteme gonflabile); sisteme controlate chimic (sisteme bioerodabile; sisteme cu lanturi grefate); sisteme controlate magnetic.

2.5.2.1.Fenomenul de difuzie

2.5.2.1.1.Originea moleculară a difuziei

Fenomenul difuziei moleculare este un proces de transfer de masa al moleculelor individuale ale unui solut,sub influenta miscarii browniene, asigurat de existenta unu graient de concentratie (13).

2.5.2.1.2.Mişcarea browniana

Moleculele poseda o anumita energie, o parte sub forma de energie potentiala, alta parte sub forma de energie cinetica. Energia potentiala reprezinta energia legaturilor dintre atomi sau intre nucleu şi electroni, iar energia cinetica corespunde la miscarile intramoleculare (vibratii) cat şi miscarilor de ansamblu ale moleculei. Aceste miscari de ansamblu sunt miscari de translatie, deplasari ale centrului de greutate şi rotatii în jurul acestuia. Aceste două tipuri de miscare sunt numite difuzie de translatie şi difuzie de rotatie. Difuzia de translatie a primit numele de miscare browniana. Energia cinetica de translatie sau de rotatie are origine termica. Aceasta energie este proportionala cu temperatura absoluta.

2.5.2.1.3.Difuzia într-un mediu lichid

Difuzia moleculelor într-un lichid este rezultatul miscarii aleatorii a moleculelor. Sub influenta unui gradient de concentratie, moleculele difuzeaza spontan din regiunea mai concentrata spre o regiune vecina mai putin concentrata pana la o repartitie omogena.

Atunci cand în solutie se gaseste un solut, fiecare molecula a acestuia se gaseste într-un spatiu delimitat de moleculele de solvent.Deplasarea centrului de greutate a unei molecule se poate face în moduri diferite.Daca spatiul vecin este liber, o molecula cu energie termica suficienta se va deplasa în acesta, va face un salt, şi va castiga o noua

pozitie de echilibru.In locul ramas liber se poate deplasa o alta molecula.Aceasta succesiune de deplasari constituie difuzia macroscopica. În acest caz coeficientul de difuzie al solutului în lichid (Ds) depinde de frecventa saltului (ν) şi de distanta medie a saltului ( ) :

$$\Delta_\sigma = \frac{1}{6}\nu\lambda^2$$

Frecventa saltului este proportionala cu probabilitatea formarii unui gol în proximitatea moleculei. La temperatura absoluta T aceasta probabilitate este

proportionala cu $\exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$ conform distributiei Boltzman. De aceea procesul difuziei în solutie urmeaza o relatie de tip Arrhenius:

$$D_0 = D_0 \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$$

unde Do tine cont de distanta saltului şi de entropia asociata formarii golului, Ea este energia de activare molara (kcal/mol) reprezentand energia necesara pentru a crea N gauri în lichid, unde N este numarul lui Avogadro. Ea se poate obtine din panta dreptei log D = f (1/T). Expresia logaritmica a ecuatiei coeficientului de difuzie arata influenta temperaturii asupra difuziei unui solut într-un lichid.

Coeficientul de difuzie este redat de legea Einstein:

unde r este raza moleculei, η este viscozitatea mediului.

2.5.2.1.4.Difuziunea în polimeri

Mecanismul difuziei inpolimeri variaza în functie de structura acestora.Exista trei tipuri de sisteme polimerice carora le corespund mecanisme de difuzie diferite (14):
sisteme polimerice macroporoase; sisteme polimerice microporoase; sisteme polimerice non-poroase.

2.5.2.1.4.1.Sisteme poroase

2.5.2.1.4.1.1.Sisteme macroporoase

Aceste sisteme conţin pori mari cu diametrul intre 0,1 şi 1 μm . Transportul substantei medicamentoase este facilitat de prezenta mediului de eliberare în reteaua poroasa.Substanta medicamentoasa se dizolva inmediu apoi este eliberata prîntr-un

mecanism de convectie în lichidul care scalda porii.In acest caz nu avem proces de difuzie.

2.5.2.1.4.1.2.Sisteme microporoase

Aceste sisteme sunt caracterizate prin pori de diametru mediu cuprins intre 10 şi 50 nm . Transportul substantei medicamentoase are loc prin dizolvare apoi prin difuzie în mediul de eliberare prezent în reteaua poroasa.

Coeficientul de difuzie într-un sistem microporos

Este legat direct de coeficientul de difuzie în mediul de eliberare Ds definit anterior. La scara macroscopica acest coeficient de difuzie effectiv, De, tine cont de conformatia retelei porilor:

unde ε este coeficientul deporozitate (fractia volumului porilor), τ este factor de tortuozitate care corespunde cu prelungirea traiectului difuziei în raport cu porii liniari. Coeficientul de difuzie efectiv este redat mai general de ecuatia:

$$D_e = \frac{D_s \varepsilon k_p k_r}{\tau}$$

unde Kp este coeficientul de repartitie intre membrana polimerului şi mediul de eliberare, Kr este un coeficient de restrictie geometrica în functie de raportul dintre raza solutului şi raza medie a porilor.

2.5.2.1.4.2.Sisteme lipsite de pori (non poroase)

In aceste sisteme lipsite depori veritabili difuzia are loc în spatiile libere incluse intre lanturile macromoleculare. Difuzia necesita miscari cooperante şi deci o anumita mobilitate a lanturilor macromoleculare pentru a permite trecerea substantei medicamentoase.

In cazul unui solut cu masa moleculara mica (de ordinul unui monomer) este suficienta reorienntarea a unuia ori a două segmente ale lantului, mecanismul difuziei fiind comparabil cu cel observat în lichide. În schimb, daca masa moleculara a substantei medicamentoase este mai mare, un numar mai mare de segmente ale lantului macromolecular trebuie să coopereze prin reorientare.Coeficientul de difuzie va fi mult mai mic, caci statistic probabilitatea unei conformatii avantajoase este mai mica.

Se disting două grupe de sisteme neporoase:
-sisteme hidrofobe, reticulate sau nu, în care solutul trebuie să fie solubil în polimer spre a putea difuza(dizolvare-difuzie);

-sisteme hidratate ori gonflate,pentru care mecanismul difuziei depinde de lipofilia principiului activ: se observa unmecanism poros cand substanta medicamentoasa are o anumita hidrofilie şi difuzeaza în lichidul interstitial de gonflare, fie un mecanism de dizolvare-difuzie cand substanta medicamentoasa difuzeaza în tesatura polimerului.Deci în functie de structura şi proprietatile fizico-chimice ale polimerului, coeficientul de difuzie are diferite expresii matematice (14).

2.5.2.2.Descrierea macroscopica a difuziei

Cand exista un gradient de concentratie în substanta medivcamentoasa responsabila de difuzia moleculelor din zona mai concentrata (sistemul de eliberare) spre zone mai diluate (mediul de eliberare), fenomenul de difuzie poate fi descris de legea lui Fick.

Prima lege a lui Fick este pentru difuzia unidirectionala şi de o geometrie plana:

unde J este fluxul de difuzie al solutului ($mol.cm^{-2}.s^{-1}$) reprezinta cantitatea de solut care difuzeaza printr-o suprafata plana avand aria egala cu unitatea,perpendiculara pe sensul de difuzie în unitatea de timp; D este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în mmediu ($cm^2.s^{-1}$) ; C este concntratia solutului ($mol.cm^{-3}$), iar dC/dx este gradientul de concentratie local pe suprafata considerata ($mol.cm^{-4}$) .

emnul negativ provine de la faptul ca difuzia moleculelor are loc în sens opus gradientului de concentratie.

Aceasta ecuatie se preteaza la sistemele rezervor, în care gradientul de concentratie este constant, raspunzand astfel conditiilor de deducere a ecuatiei: difuzie unidirectionala în regim stationar, adica atunci cand s-a atins starea de echilibru.

In cazul în care concentratia substantei medicamentoase variaza în functie de pozitie şi de timlp, cazul unei difuzii non stationare sau tranzitorii, se utilizeaza legea a două a lui Fick, o ecuatie mai generala a difuziei :

Aceasta lege reda proportionalitatea intre viteza de variatie a concentratiei într-un punct x a campului de difuzie şi variatia gradientului de concentratie în acel punct. Ea se foloseste pentru interpretarea proprietatilor de eiberare în sisteme matriciale.

Aceste două legi nu se pot aplica decat în cazul unui coeficient de difuzie constantn, care nu variaza în functie de concentratie la o temperatura data.

2.5.2.3.Mecanisme de difuzie

2.5.2.3.1.Modele de tip matriţă

In cazul sistemelor matriciale sau monolitice substanta medicamentoasa este initial distribuita uniform, sub forma dizolvata sau dispersata.Exista şi situatii cu distributie neuniforma.

Într-un sistem de tip matrita eliberarea este reglata de difuzia substantei medicamentoase în ansamblul matritei.Profilul de cedare este caracterizat de indepartarea progresiva a substantei medicamentoase din stratul superficial în contact cu mediul receptor.Astfel, gradientul de concentratie la suprafata de eliberare variaza în timp,ca urmare a depletiei straturilor superficiale.Un astfel de regim de difuzie este nestationar.In consecinta caracterizarea eliberarii din sistemele de tip matrita necesita interpretarea cu ajutorulcelui de a două legi a lui Fick.

Pentru descrierea cu ajutorul unui model a cineticii de eliberare trebuie să se faca distinctie intre matrita polimerica ne poroasa de matrita polimerica poroasa, iar pe de alta parte sistemele în care substanta medicamentoasa este dizolvata de cele în care este dispersata. În plus geometria sistemului joaca un rol important inprofilul eliberarii:geometria plana, cilindrica şi sferica.

2.5.2.3.1.1.Matriţa polimerică ne-poroasa

2.5.2.3.1.1.1.Substanţa medicamentoasă dizolvată în matriţa polimerului

Plecand de la a două lege a lui Fick, solutia matematica pentru geometria plana a fost detaliata de Baker şi Lonsdale (15), iar pentru geometria cilindrica şi sferica, a fost tratata de Crank (16).Expresiile sunt complexe şi în mod curent ele sunt inlocuite prin aproximari care sunt valabile pentru anumite portiuni ale curbei de cedare. Pentru fiecare formageometrica solutiile sunt date pentru prima parte a curbei de eliberare,si pentru partea finala, în cazul în care se respecta conditia sink în mediul receptor (concentratie practic nula).

Cazul geometriei plane

In perioada initiala a eliberarii se utilizeaza urmatoarea ecuatie:

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt[4]{\frac{Dt}{\pi h^2}} \quad \text{pentru} \quad 0 \le \frac{M_t}{M_0} \le 0{,}6$$

unde Mt este cantitatea substanteimedicamentoase eliberata de matrita la timpul t ;
Mo este cantitateainitiala a substantei medicamentoase în matrita;
h este grosimea matritei;
D este coeficientul de difuzie a substantei medicamentoae în matrita.

In mod obisnuit se foloseste urmatoarea ecuatie care deriva din precedenta:

unde Co este concentratia initialain matrita şi S este suprafata matritei.

Partea finala a cineticii poate fi descrisa de ecuatia:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{8}{\pi^2}\exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{h^2}\right) \quad \text{pentru} \quad 0{,}4 \le \frac{M_t}{M_0} \le 1{,}0$$

Eliberarea este proportionala cu radacina patrata a timpului pana ce 60% din substanta medicamentoasa este eliberata, dupa care eliberarea urmeaza o cinetica de ordinul intai adica fluxul scade exponential cu timpul.

Geometria sferica

Aproximarea primei perioade de eliberare:

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt[6]{\frac{Dt}{r^2\pi}} - \frac{3Dt}{r^2} \quad \text{pentru} \quad \frac{M_t}{M_0} \le 0{,}4$$

Aproximarea ultimei perioade de eliberare:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2}\exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{r^2}\right) \quad \text{pentru} \quad \frac{M_t}{M_0} > 0{,}6$$

Geometria cilindrica

Pentru prima perioada de eliberare,ecuatia care se utilizeaza este urmatoarea:

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{Dt}{r^2\pi}} - \frac{Dt}{r^2} \quad \text{pentru} \quad \frac{M_t}{M_0} \leq 0,4$$

Pentru ultima perioada de eliberare se foloseste ecuatia:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{4}{(2,405)^2} \exp\left(- \frac{(2,405)^2 Dt}{r^2} \right)$$

$$\text{pentru} \quad \frac{M_t}{M_0} > 0,6$$

2.5.2.3.1.1.2.Substanţa medicamentoasă dispersată în matriţă

Incarcarea initiala în substanta medicamentoasa pe unitatea de voluml a matritei (Co) este în acest caz superioara solubilitatii sale maxime (Cs) în matrita polimerului.In acest caz se aplica de obicei ecuatiile propuse de Higuchi (17,18).

Geometria plana

In cazul unui sistem matricial suprasaturat, cu geometrie plana, profilul concentratiei substanteimedicamentoase în matrita la un timp t este reprezentat în fig.2.20

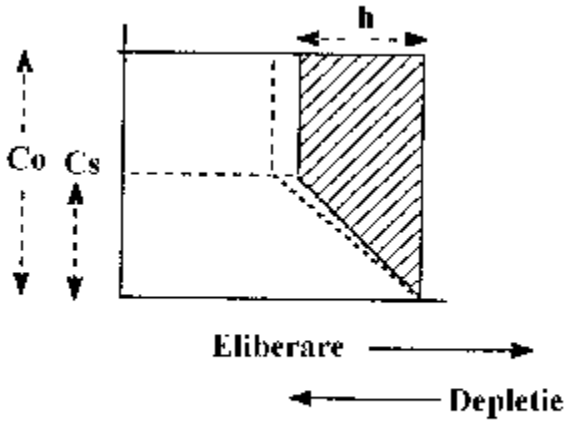


Fig.2.20
Aspect teoretic al profilului concentratiei substantei medicamentoase intr-o matrita suprasaturata de geometrie plana, prezentand o interfata de eliberare într-un mediu receptor sink

La un moment dat domeniul de difuzie este limitat la stratul superficial de grosime h al matritei, unde substanta medicamentoasa s-a dizolvat prin depletie,ca urmare a difuziei în mediul inconjurator, deci concentratia este inferioara solubilitatii în matrita, C<Cs. În acest domeniu se considera ca exista un gradient de concentratie liniar sau un regim stationar . Într-un astfel de sistem cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata la timpul t este data de ecuatia:

$$M_t = S\sqrt{D C_s \left(2C_0 - C_s\right) t}$$

Ecuatia este valida în anumite conditii. Coeficientul de difuzie D este considerat constant. Particulele sunt considerate ca fiind repartizate uniform. Diametrul lor este net inferior grosimii sistemului studiat.Nu exista un strat limita de difuzie care ar putea determina o rezistanta la difuzie.Sistemul matricial isi pastreaza integritatea în timpul eliberarii. Concentratia initiala Co este net superioara solubilitatii sale maxime Cs în matrita.

Geometria sferica

In cazul eliberarii substantei medicamentoase dintr-o matrita sferica, modelul considera distribuirea principiului activ la un timp t dintr-o matrita de raza r_o ca în figura 2.21

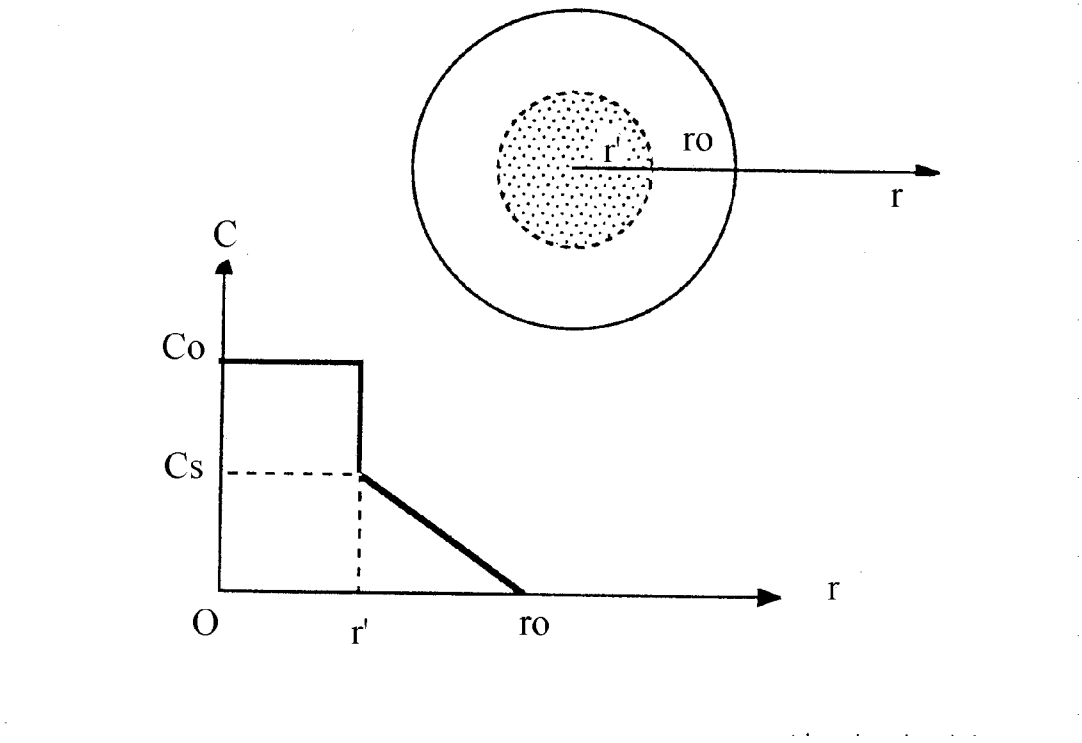


Fig.2.21 Profilul distributiei substantei medicamentoase dispersata intr-o matrita de geometrie sferica

La un moment dat domeniul de difuzie este limitat la o coroana exterioara a sferei ($r' < r < r_o$) în care substanta medicamentoasa s-a dizolvat prin depletie ($C < Cs$) .In acest domeniu se considera ca exista un gradient uniform de concentratie. În aceste conditii cantitatea de substanta medcamentoasa eliberata de matrita la timpul t este data de ecuatia:

Geometria cilindrica

In cazul unei matrite suprasaturate de geometrie cilindrica ecuatia care descrie eliberarea substantei medicamentoase este (19) :

$$\left(1-\frac{M_t}{M_0}\right)\left(\ln\left(1-\frac{M_t}{M_0}\right)\right)+\frac{M_t}{M}0=\frac{4DC_s}{C_0 r_0^2}t$$

2.5.2.3.1.2.Matriţa polimerică poroasă

In cazul sistemelor matrita poroase eliberarea este controlata de dizolvarea substantei medicamentoase în reteaua porilor care se formeaza pe masura eliberarii substantei medicamentoase. Difuzia în structura macromoleclara a polimerului se considera neglijabila.

Coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase este cel al difuziei în mediul de dizolvare (Ds). La scara macroscopica coeficientul de difuzie efectiv (De) tine cont de efectul restrictiv determinat de conformatia retelei. El este proportional cu coeficientul de difuzie în mediul de eliberare. Ecuatriile utilizate pentru modelarea cineticii de eliberare din sisteme matrita poroase sunt analoage celor din sisteme matrita neporoase.

2.5.2.3.2.Modele cu membrană

Sistemele cu membrana sau sistemele rezezrvor sunt constituite dîntr-un rezervor al substantei medicamentoase inconjurat de bariera unui polimer.Proprietatile fizico-chimice ale polimerului din membrana sunt cele care influenteaza difuzia şi eci eliberarea substantei medicamentoase. În functie de natura membranei de control se disting două tipuri de sisteme: sisteme cu mmembrana polimerica omogena şi sisteme cu membrana heterogena a polimerului (20,21).

2.5.2.3.2.1.Sisteme cu membrană polimerică omogenă

In aceste sisteme în care membrana nu prezinta porozitate, transportul substantei medicamentoase are loc prîntr-un proces de dizolvare-difuzie. Mecanismul de eliberare cuprinde două etape: dizolvarea substantei medicamentoase în membrana, apoi o etapa de difuzie care etse urmata de eliberarea substantei medicamentoase în mediul receptor (22).

In cazul unei geometrii plane transportul substantei medicamentose care traverseaza membrana polimerica este descris de prima lege a lui Fick .

$$J = -D\frac{dC_m}{dx}$$

unde dCm / dx este gradientul de concentratie presupus constant în interiorul membranei.

In ipoteza unui gradient de concentratie constant şi a unui regim stationar, prima lege a lui Fick se poate integra în :

$$J = D\frac{C_{m(0)} - C_{m(h)}}{h} = D\frac{\Delta C_m}{h}$$

unde :
h este grosimea membranei polimerice ;

este diferenta de concentratie în substanta medicamentoasa în interiorul membranei, la nivelul celor două interfete,solutie-membrana (fig.24);
D este coeficientul de difuzie a substantei medicamentoase în membrana polimerica.

Cele două concentratii la interfetele membranei Cm(o) şi Cm(h) sunt dificil de masurat experimental, dar ele pot fi exprimate în functie de concentratia în compartimentul donor, Co, respectiv în functie de concentratia în mediul de eliberare, C(h), tinand cont de coeficientul de repartitie K:

$C_{m(o)} = K_1 C_o$

$C_{m(h)} = K_2 C_h$

K1 este coeficientul de repartitie membrana/mediu rezervor iar K2 este coeficientul de repartitie membrana/mediu de eliberare . Cand rezervorul este de aceeasi natura chimica ca şi mediul de eliberare se pot considera K1 şi K2 identici. în caz contrar, se iau în considerare două valori diferite ale coeficientului de repartitie. Astfel, inprezenta unui coeficient de repartitie unic, ecuatia care reda flusul poate fi scrisa astfel:

$$J = DK\frac{\Delta C}{h}$$

sau $\Delta C = C_0 - C_h$

Atunci cand sunt respectate conditiile sink în mediul de eliberare, adica atunci cand acesta este foarte diluat, Ch poate fi considerat nul iar fluxul este redat de ecuatia:

$$J = DK\frac{C_0}{h}$$

Fluxul substantei medicamentoase este deci dependent de coeficientul de difuzie în membrana polimerica, decoeficientul de repartitie, de concentratia substantei medicamentoase în sistemul rezervor şi de grosimea membranei.

In practica D şi K nu se pot masura totdeauna precis, şi de aceea se utilizeaza coeficientul de permeabilitate P al membranei pentru o substanta medicamentoasa data, care este definit prin ecuatia :

$$P = \frac{DK}{h}$$

Pentru a realiza modelul cineticii de eliberare din sistemele rezervor, în functie de incarcatura initiala în substanta medicamentoasa, se disting două tipuri de sisteme: cu activitate constanta şi sisteme cu activitate inconstanta.

2.5.2.3.2.1.1.Sisteme cu activitate constantă

Atunci cand substanta medicamentoasa este inclusa în interiorul rezervorului inconjurat de o membrana polimerica şi cand activitatea termodinamica a substantei medicamentoase este mentinuta constanta în interiorul sistemlui, se stabileste o stare de echilibru şi viteza de eliberare este de ordinul zero. O astfel de situatie se obtine cand substanta medicamentoasa este în exces în raport cu solubilitatea să în rezervor. Fractiunea de solut care difuzeaza este atunci intr-o concentratie constanta Cs în rezervor pe toata durata eliberarii, respectiv în tot procesul cinetic.

Eliberarea substantei medicamentoase depinde pe de o parte de proprietatile de permeabilitate ale membranei de control, iar pe de alta parte de geometria sistemului (23).

Expresiile matematice ale cantitatilor eliberate la timpul t, (Mt) din sistemele rezervor cu geometrie plana, sferica ori cilindrica, sunt redate mai jos.

In cazul unui sistem plan :

$$M_t = \frac{SDK\Delta C}{h} t$$

$S = \text{sup rafata} \quad \text{membranei}$

$$\Delta C = C_s - C_h$$

In cazul unui sistem sferic :

$$M_t = 4\pi r_e r_i \frac{DK\Delta C}{r_e - r_i} t$$

unde r_e şi r_i sunt raza externa, respectiv raza interna

In cazul unui sistem cilindric:

$$M_t = 2\pi b \frac{DK\Delta C}{\ln(r_e / r_i)} t$$

unde b este inaltimea cilindrului.

In cazul unui mediu receptor sink, se ia $\Delta C = C_s$.

2.5.2.3.2.1.2.Sisteme cu activitate inconstantă

Atunci cand substanta medicamentoasa este initial în cantitate mai mica decat solubilitatea să de saturatie (Co < Cs), activitatea termodinamica şi deci viteza de eliberare a substantei medicamentoase diminua intr-o maniera exponentiala, deci conform unei cinetici de ordinul intai.

Plecand dela legea intai a lui Fick, solutia pentru cinetica de eliberare în cazul unui sistem cu geometrie plana se poate scrie sub forma ecuatiei (23) :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{M_0 SDK}{hV_1} \exp\left(-\frac{SDK(V_1+V_2)}{hV_1V_2} t \right)$$

unde:
Mo este incarcatura initiala cu substanta medicamentoasa;
V1 este volumul rezervorului;
V2 este volumul mediului receptor;
S este suprafata membranei de control;
h este grosimea membranei de control;
D este coeficientul de difuzie a substantei medicamentoase în membrana.

In cazul particular în care volumul receptor este foarte mare (V2 >> V1) adica în cazul conditiei sink, ecuatia de mai sus devine:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{M_0 SDK}{hV_1} \exp\left(-\frac{SDK}{hV_1} t \right)$$

Cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata la timpul t este data de ecuatia:

$$M_t = M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{SDK}{hV_1} t \right) \right)$$

Aceasta ecuatie arata ca substanta medicamentoasa eliberata este proportionala cu cantitatea existenta în sistem (Mo). Cantitatea care ramane în sistem la timpul t scade exponential cu timpul.

In cazul unui sistem sferic, cum ar fi difuzia substantei medicamentoase din microgranule acoperite cu film polimeric, invelisul constituie obstacolul principal pentru eliberare. Într-un astfel de model, s-a considerat ca substanta medicamentoasa este dizolvata şi uniform distribuita în matrita, şi coeficientul de difuzie mai mic în membrana decat în sambure.Acest model corespunde cu tipul de sistem rezevor cu activitate inconstanta, dar de geometrie sfrerica (24).

Plecand de la a două lege a lui Fick la difuzia tridimensionala intr-o sfera, considerand microgranulele invelite avand raza samburelui r_1 şi raza matritei acoperite r_2, cinetica eliberarii într-un mediu receptor foarte mare va fi:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp\left(- \frac{3D r_2}{(r_2 - r_1) r_1^2} t \right)$$

unde:
D este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în membrana
K este coeficientul de repartitie intremembrana şi rezervor.

2.5.2.3.2.1.3. Influenţa vechimii (istoriei) sistemului

Viteza initiala de eliberare a substantei medicamentoase dîntr-un sistem rezervor este influentata de istoria acestuia. Daca sistemul se utilizeaza imediat dupa fabricare, se observa un timp de latenta necesar pentru stabilirea unui gradient de concentratie în membrana (fig.25)(15).Dimpotriva, daca produsul de foloseste dupa un timp de pastrare relativ lung, substanta medicamentoasa a avut timp să difuzeze în membrana şi să se acumuleze în ea.In acest caz viteza de eliberare observata la inceput este mai mare decat cea obtinuta dupa stabilirea unui gradient de concentratie (fig.25). Se vorbeste în acest caz de o descarcare brusca sau exploziva ("burst effect").

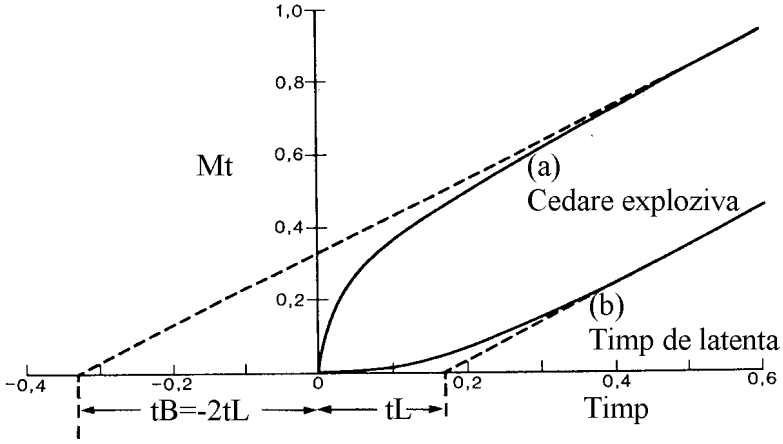


Fig.2.22Influenta timpului de latenta şi a timpului de eliberare brusca asupra proprietatilor de eliberare ale sistemelor rezervor

Plecand de la legea a două a lui Fick s-a stabilit expresia matematica a cantitatii eliberate (Mt) dupa atingerea echilibrului în sisteme plane cu activitate constanta prezentand un timp de latenta sau un timp de descarcare brusca (15).

Sisteme care prezinta un timp de latenta t_L

Un grafic Mt = f(t) permite determinarea timpului de latenta.Acesta este dat de intersectia partii liniare a profilului de eliberare la echilibru cu axa abscisei. Expresia sa este:

$$t_L = \frac{h^2}{6D}$$

Sisteme care prezinta un tmp brusc de descarcare(t_B)

$$M_t = \frac{SDK\Delta C}{h}\left(t + \frac{h^2}{3D}\right)$$

Daca se traseaza un grafic Mt=f(t) se poate determina timpul de descarcare brusca t_B :

$$t_B = -\frac{h^2}{3D}$$

Sisteme rezervor sferice cu activitate constanta (24)

$$M_t = 4\pi r_e r_i \frac{DK\Delta C}{r_e - r_i}(t - t_L)$$

$$t_L = \frac{(r_e - r_i)^2}{5D}$$

2.5.2.3.2.2.Sisteme rezervor cu membrană polimerică eterogenă

In capitolul anterior s-a presupus situatia în care substanta medicamentoasa difuzeaza în polimerul care alcatuieste membrana, care nu prezinta eterogenitate de exemplu ca urmare a prezentei porilor sau a unor regiuni cu cristalite.

In cazul sistemelor rezervor **cu membrana polimerica microporoasa**, substanta medicamentoasa difuzeaza în principal în reteaua polimerului umpluta cu mediu de eliberare.

In acest caz modificand caracteristicile retelei porilor poate conduce la modularea vitezei de eliberare a substantei medicamentoase.

Plecand de la modelele descrise anterior ele se pot aplica membranelor microporoase prin inlocuirea coeficientului de difuzie cu un coeficient de difuzie efectiv , De

$$D_e = \frac{D_s \varepsilon K}{\tau}$$

unde Ds este coeficientul de difuzie al solutului în mediul de eliberare, ε este coeficientul de porozitate, iar τ este factorul de tortuozitate.

Legea lui Fick se aplica şi sistemelor cu **membrana polimerica semi-cristalina.**

Difuzia substantei medicamentoase nu ste posibila decat în partea amorfa a structurii polimerice. Cristalitele reprezinta o bariera la trecerea principiului activ.

In acest caz se poate defini coeficientul de difuzie efectiv ce se poate apoi aplica în ecuatia de eliberare.

$$D_e' = \frac{\psi D_p}{\beta}$$

unde
Dp este coeficientul de difuzie al solutului în membrana polimerului amorf;
ψ este coeficientul de retur care tine cont de cresterea traseului de parcurs datorita prezentei cristalelor şi este analog factorului de tortuozitate τ;

β este factorul de imobilizare care tine cont de reticularea fizica pe care o provoaca prezenta cristalelor.

2.5.2.3.2.3.Studiul permeabilităţii membranelor

Studiul filmelor izolate permite evaluarea preliminara a unei membrane de control a cedarii şi pe de alta parte o mai buna intelegere a mecanismuluide eliberare a sistemelor cu membrana de control a cedarii.

2.5.2.3.2.3.1.Metodologii de studiu a permeabilitatii filmelor izolate

Filmul izolat se plaseaza intre compartimentul donor în care se gaseste solutul care trebuie să difuzeze şi compartimentul receptor în care se gaseste mediul de eliberare. Continutul compartimentelor se omogenizeaza prin agitare cu bare magnetice. În compartimentul receptor se efectueaza dozari periodice.

Interpretarea cineticii de permeatie permite calcularea coeficientului de pemeabilitate. Se disting două situatii în functie de concentratia initiala în substanta medicamentoasa Co în compartimentul donor:

$C_o < C_s$

In cazul în care concentratia initiala a substantei medicamentoase este inferioara celei de saturatie Cs, coeficientul de permeabilitate P se poate obtine cu ecuatia urmatoare (25) a carei aplicabilitate este posibila cand echilibrul pseudo-stationar este atins rapid, ceea ce se intalneste în cazul filmelor subtiri.

$$\ln(1-\frac{V_d+V_r}{V_d}\frac{C_r}{C_0}) = -(\frac{1}{V_d}+\frac{1}{V_r})SPt$$

unde
Co este concentratia initiala în substanta medicamentoasa în compartimentul donor;
Cr este concentratia în compartmentul receptor la timpul t;
P este coeficientul de permeabilitate;
S este suprafata membranei;
Vd este volumul compartimentului donor;
Vr este volumul compartimentului receptor.

cand Vd=Vr , ecuatia devine (26):

$$\ln(1-2\frac{C_r}{C_0}) = -\frac{2SP}{V}t$$

In aceste experiente panta liniarizarii în reprezentarea ln(1-2Cr/Co) în functie de timpul t permite calculul coeficientului de permeabilitate.

$C_o > C_s$

In cazul în care concentratia initiala a substantei medicamentoase în compartimentul donor este superioara concentratiei de saturatie şi ramane asa tot timpul experientei (exces de principiu activ), se utilizeaza ecuatia:

$$C_r = \frac{DSKC_s}{Vh}t = \frac{PSC_s}{V}t$$

2.5.2.3.2.3.2.Studii de permeabilitate pentru sisteme cu membrana de control

In scopul evaluarii preliminare a nei membrane de control s-au efectuat studii privind influenta formularii,a metodelor de preparare a filmelor izolate, asupra proprietatilor de permeabilitate laoxigen,umiditate,lichide digestive,substante medicamentoase, precum şi asupra proprietatilor mecanice (rezistenta mecanica şi modulul elastic) (25,27-36).

Influenta stratului limita de difuzie

In modelele descrise nu s-a luat în considerare existenta unui strat limita de difuzie.Desi se considera eliberarea ca fiind controlata doar de difuzia în sistem, concentratiua în startul apos adiacent fiind considerata nula, în realitate concentratia la acest nivel poate atinge valori ridicate chiar pana la saturatie. Rezulta un strat stagnant sau strat limita de difuzie care constituie o bariera suplimentara pentru eliberarea substantei medicamentoase.Efectele stratului limita de difuzie sunt cu atat mai mari cu cat substanta medicamentoasa este mai putin solubila în mediu apos(37,38).

Grosimea stratului limita de difuzie

Grosimea stratului limita de difuzie (h_d) depinde de conditiile hidrodinamice de la suprafata sistemului.In cazul unei convectii naturale, fara agitare, grosimea este importanta, ea creste cu radacina patrata a timpului, dupa ecuatia:

$$h_d = \sqrt{\pi D_s t}$$

unde Ds este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în mediul de cedare

In cazul unei convectii fortate, sistemul fiind supus unei agitari, grosimea este mai mica şi constanta:

$$h_d = 1{,}62 D_s^{1/3} \nu^{1/6} \omega^{-1/2}$$

unde ν este viscozitatea cinematica a mediului de eliberare, ω este viteza angulara de rotatie a sistemului.

2.5.2.4. Prevederea cineticii de eliberare

Pentru sistemele la care efectele stratului limita de difuzie nu sunt neglijabile, sunt necesare alte modele matematice pentru a prevedea cinetica de eliberare.

2.5.2.4.1.Sisteme rezervor

In cazul sustemelor rezervor de geometrie plana, daca se considera difuzia unidirectionala de pe o singura fata a sistemului, şi o grosime a stratului de difuzie mai mica decat grosimea sistemului, profilul concentratiei solutului este dat de fig.26 (37).

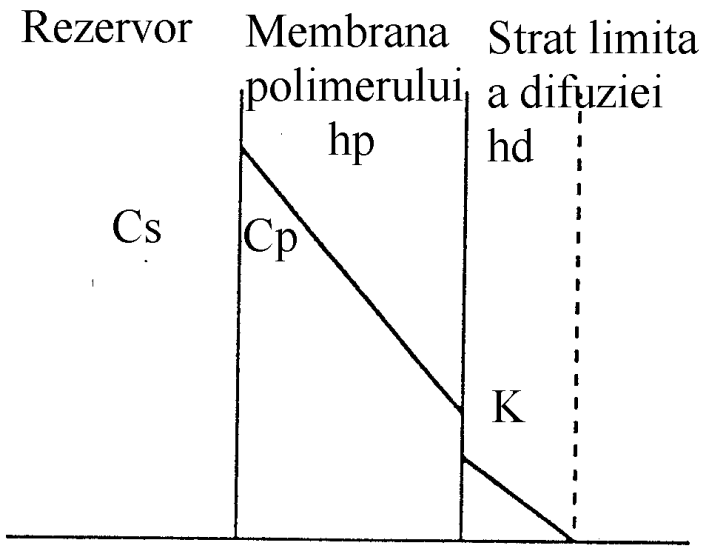


Fig.2.23 Profilul concentratiei solutului în membrana

Permeabilitatea P acestui sistem bistratificat este data de:

$$\frac{1}{P}=\frac{1}{P_m}+\frac{1}{P_d}$$

$$P_m=\frac{K D_p}{h_p}$$

$$P_d=\frac{D_d}{h_d}$$

cantitatea eliberata fiind data de $M_t=P\ S\ C_p\ t$ în final se obtine:

$$M_t=\frac{S C_p K D_d D_p}{K D_d h_p + D_p h_d} t$$

Conform cu aceasta ecuatie profilul de eliberare al substantei medicamentoase este de ordinul zero.
Se pot distinge două cazurilimita în functie de termenul KD_ph_p în ecuatia demai sus.

Cazul în care $KD_ph_p >> D_ph_d$

Acesta este cazul unei membrane relativ groase si/sau a unei membrane polimerice cu proprietati difuzionabile slabe. Ecuatia devine:

$$M_t = \frac{SC_pD_p}{h_p}t$$

Eliberarea substantei medicamentoase este în intregime sub controlul membranei polimerului.

Cazul în care $KD_ph_p >> D_ph_d$

Acesta este cazul unei substante medicamentoase cu un coeficient de repartitie slab sau su un strat limita de difuzie gros. Ecuatia devine:

$$M_t = \frac{SKC_pD_d}{h_d}t$$

In aceste conditii eliberarea substantei medicamentoase este sub controlul stratului limita de difuzie.

2.5.2.4.2.Sisteme matriţă

In modelul T.Higuchi (1963) eliberarea substantei medicamentoase dîntr-un sistem matricial este demonstrata în ipoteza eliberarii limitate de difuzia în matrita.

Ulterior s-a propus un model care tine cont şi de prezenta unuyi strat limita de difuzie la suprafata sistemului matricial (39). Validitatea modelului depinde de urmatoarele ipoteze:
- exista o stare pseudo-stationara
-Co>>Cs: concentratia initiala a substantei medicamentoase din matrita este net superioara solubilitatii sale în matrita
-coeficientii de difuzie sunt constanti
-etapa limitanta este un proces de difuzie şi nu un proces de dizolvare
-substanta medicamentoasa difuzeaza în matrita şi nu în lichidul care scalda porii matritei

In cazul unui sistem plan, în conditii sink, eliberarea este descrisa de ecuatia:

$$h_e^2 + \frac{2D_ph_eh_d}{KD_d} = \frac{2D_pC_s}{C_0}t$$

unde

h_e este grosimea stratului matritei eluat la timpul t

h_d este grosimea stratului limita de difuzie

K este coeficientul de repartitie intre stratul de difuzie şi matrita

D_p este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în matrita

D_d este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în stratul de difuzie

Se iau în considerare două cazuri limita:

$$h_e^2 >> \frac{2 D_p h_e h_d}{K D_d}$$

Stratul eluat de grosime he este suficient de mare dupa un timp, coeficientul de repartitie al substantei medicamentoase în polimer este mic, stratul limita de difuzie nu este gros si/sau coeficientul de repartitie este mare (K=Cd/Cs). Ecuatia modelului se reduce la:

$$h_e^2 = \frac{2 D_e C_s}{C_0} t$$

Cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata pe unitatea de suprafata la timpul t este:

$$M_t = S\, h_e\, C_o$$

Aceasta ecuatie se poate rescrie sub forma urmatoare, care este comparabila cu ecuatia Higuchi pentru Co>>>Cs :

$$M_t = S\sqrt{2 C_0 D_e C_s t}$$

Eliberarea substantei medicamentoase este în intregime controlata de difuzia în matrita.

Cealalta situatie,

$$-h_e^2 << \frac{2 D_e h_e h_d}{K D_d}$$

La inceputul eliberarii stratul eluat este neglijabil, stratul limita de difuzie este gros si/sau coeficientul de repartitie este mare. Se obtine ecuatia urmatoare, eliberarea este controlata de stratul de difuzie, este de ordinul zero ca şi în sistemele rezervor:

$$M_t = \frac{S D_d K C_s}{h_d} t$$

2.5.2.5.Mecanisme care nu sunt numai difuzionale

2.5.2.5.1.Sisteme controlate chimic

Se disting două tipuri de sisteme: sistemele bioerodabile (biodegradabile) pentru care eliberarea substantelor medicamentoase este influentata de viteza de eroziune sau de degradare a polimerului şi sisteme cu lanturi grefate în care substanta medicamentoasa este fixata de polimer printr-o legatura care poate fi desfacuta prin hidroliza sau pe cale enzimatica (40,41).

2.5.2.5.1.1.Sisteme biodegradabile

2.5.2.5.1.1.1.Sisteme rezervor

Se poate prevedea mecanismul de eliberare din sistemele cu membrana de control biodegradabila cand eroziunea membranei se produce dupa eliberarea totala a substantei medicamentoase.Se utilizeaza modelele prezentate deja pentru sistemele rezervor cu difuzie controlata.Daca membrana de control se erodeaza semnificativ în perioada eliberarii substantei medicamentoase, variatii în grosimea să ori ale proprietatilor fizice ale membranei pot modifica viteza de eliberare.

Pentru a modifica eliberarea substantei medicamentoase se poate schimba natura membranei biodegradabile. Eroziunea elimina sistemul din organism,cea ce este important în cazul implantelor.

2.5.2.5.1.1.2.Sisteme de tip matriţă

Eliberarea substantei medicamentoase din sisteme matriciale poate fi controlata fie prîntr-un mecansm de difuzie, fie prîntr-un mecanism de eroziune. Daca eroziunea matritei este mult mau lenta decat difuzia substantei medicamentoase, cinetica de eliberare este descrisa de modele de tipul sistemeleor matriciale cu difuzie controlata.
Daca eroziunea predomina fata de difuzia substantei medicamentoase în matrita,viteza de eliberare va fi controlata de eroziune.

Din punct de vedere fizic exista două mecanisme de eroziune/eroziune terogena şi eroziunea omogena. Eroziunea eterogena consta în degradarea care are loc numai la suprafata matritei polimerului (eroziune de suprafata). Eroziunea omogena se produce prin degradarea în sanul matritei polimerului.Polimerii hidrofobi sint în general degradati printr-o eroziune de suprafata, apa nu patrunde în samburele matritei.Polimerii hidrofili care au tendinta de a absorbi apa sufera o eroziune omogena. La fel ca în cazul polimerilor care au regiuni hidrofobe, regiunile cristaline ale unui polimer semi-cristalin au tendinta de a exclude apa şi deci mecanismul eroziunii tinde a fi eterogen.

Eroziunea eterogena este în general preferabila, putand duce la modelarea cineticii de eliberare care se poate apropia de ordinul zero, cand difuzia substantei medicamentoase este slaba şi suprafata totala de eliberare este relativ constanta în timp. Viteza de eliberare este independenta de proprietatile fizico-chimice ale principiului activ şi poate fi modulata în functie de cantitatea initiala din matrita. Integritatea fizica se pastreaza,eroziunea fiind localizata la suprafata.

Daca eroziunea este proportionala cu suprafata sistemului, se poate defini o constanta de viteza a eroziunii ko :

$$\frac{dM_t}{dt} = -k_0 S$$

Dupa legea intai a lui Fick:

$$\frac{dm}{dt} = -k_1 S(C_s - C_r)$$

unde m este cantitatea de substanta medicamentoasa în matrita la timpul t şi
$k_1(C_S-C_r)=k_0$

In cazul unei conditii sink, Cr=0, ecuatia se reduce la:

$$\frac{dm}{dt} = -k_1 S C_s$$

In cazul în care matrita este sferica initial, pastreaza forma să sferica în decursul eroziunii, suprafata să este în r^2 în timp ce volumul sau este în r^3 . Masa principiului activ în matrita fiind proportionala cu volumul se obtine relatia:

$$S = k_2 m^{2/3}$$

sau $$k_2 = (4\pi)^{1/3}(3V)^{2/3}$$

Dupa integrarea ecuatiei de sus se obtine modelul Hixson şi Crowell (42) :

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = k_3 t$$

sau $$k_3 = \frac{k_2}{3}$$

Acest model s-a generalizat pentru geometriile plana,sferica sau cilindrica (43).Expresia generala a gradului de eliberare, plecand de la ipoteza eroziunii, este :

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{C_0 r}\right)^n$$

unde
Mt este cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata la timpul t
Mo este incarcatura initiala a substantei medicamentoase
Co este concentratia initiala uniforma în matrita

r este jumatatea grosimii unei matrite de geometrie plana sau raza pentru geometriile sferica sau cilindrica
n=1 pentru geometria plana, n=2 pentru geometria cilindrica, n=3 pentru o geometrie sferica.

Modelul presupune ca procedeul de eroziune este etapa limitanta a eliberarii. Conform ultimei ecuatii numai geometria plana permite obtinerea unei eliberari de ordinul zero. În cazul geometriei sferice şi cilindrice vitezele de eliberare scad în cursul timpului.

Din punct de vedere chimic se disting **diferite tipuri de mecanisme de degradare a polimerilor insolubili (44).**

-Dizolvare prin ruperea legaturilor de reticulare ale polimerului (tip IA);
-Dizolvare prin hidroliza lanturilor principale (tip IB);
-Dizolvare prin hidroliza, ionizarea sau protonarea gruparilor laterale (tip II);
-Dizolvare prin clivaj enzimatic sau hidroliza lanturilor polimerului cu masa moleculara mica (tip III).

In practica se observa o combinatie de mecanisme dintre care unul predomina.

2.5.2.5.2.Sisteme cu lanţuri grefate

In aceste sisteme substanta medicamentoasa este legata chimic de polimer şi este eliberata prin clivaj hidrolitic sau enzimatic a legaturii substanta medicametoasa-polimer.

Polimerul poate fi solubil sau insolubil. Polimerii solubili sint utilizati pentru vectorizarea la nivelul celulelor. Polimerii insolubili se prefera pentru implante cu eliberare controlata pe o perioada lunga.Polimerii pot fi degradabili sau nu.

Substanta medicamentoasa poate fi fixata pepolimer sau prin intermediul unui lant, spacer, care poate modifica hidrofilia sau viteza de eliberare .

Atunci cand difuzia substantei medicamentoase libere în polimer nu este o etapa limitanta, eliberarea să este determinata de reaclia de clivaj a legaturii sale cu polimerul:

Polimer-substanta medicamentoasa + agent de clivaj $\Rightarrow$ polimer + substanta medicamentoasa

Reactiile de clivaj sint în general de ordinul intai.

$$\ln \frac{M_t}{M_0} = kt$$

Totusi cand viteza de clivaj este mica, constanta de viteza k fiind mica, se observa o cinetica de ordinul zero:

$$\frac{M_t}{M_0} = kt$$

Cand exista două tipuri de legaturi, eliberarea este determinata de etapa cu viteza cea mai mica.

2.5.2.5.3.Sisteme activate prin pătrunderea solventului

2.5.2.5.3.1.Sisteme osmotice

Sistemele osmotice cu eliberare controlata sint constituite în general din trei componente (45):
-un nucleu osmotic care contine substanta medicamentoasa
-o membrana semipermeabila care inconjoara nucleul
-un orificiu calibrat în membrana

Substanta medicamentoasa este eliberata prin patrunderea apei prin membrana, dizolvarea substantei medicamentoase, cresterea presiunii osmotice în interior, care asigura eliberarea unui volum egal de solutie saturata în principiu activ, prin orificiul calibrat.

In cazul unui sistem osmotic cu geometrie plana fluxul volumului dV/dt este dat de ecuatia:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{S}{h} L_P(\sigma.\Delta\pi - \Delta P)$$

unde
S este suprafata membranei
h este grosimea membranei

L_P este permeabilitatea membranei pentru apa

$\Delta\pi$ este diferenta de presiune osmotica de o parte şi alta a membranei semipermeabile ($\Delta\pi = RT\Delta C$)

ΔP este diferenta de presiune hidrostatica de o parte şi alta a membranei semipermeabile

σ este un coeficient caracteristic permeabilitatii selective a membranei; daca valoarea să este 1 numai apa este capabila să traverseze membrana, orice valoare mai mica de 1 indica o anumita valoare a pasajului

Expresia pentru debitul solutului care traverseaza orificiul este:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{dV}{dt}\Delta C$$

unde ΔC este diferenta de concentratie de o parte şi alta a membranei.

Inlocuind dV/dt din aceasta relatie cu valoarea exprimata în ecuatia precedenta:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{h} L_P (\sigma.\Delta\pi - \Delta P)\Delta C$$

Cand concentratia initiala a substantei medicamentoase Co este superioara concentratiei de saturatie Cs, iar conditiile sink sunt respectate, $\Delta\pi >> \Delta P$, iar ecuatia de mai sus devine:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{h} L_P \sigma.\Delta\pi C_s$$

Cinetica obtinuta cu astfel de sisteme este de ordinul zero.

Cand substanta medicamentoasa este complet dizolvata în sistem,presiunea osmotica nu mai este constanta, viteza de eliberare devine:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S L_P \sigma RT}{h} \left(\Delta C\right)^2$$

Fluxul de eliberare nu mai este constant, diminua în timp cu scaderea concentratiei substantei medicamentoase în interiorul sistemului (ordinul intii).

2.5.2.5.3.2.Sisteme cu gonflare controlată

In sistemele care se imbiba şi se umfla, gonflabile, substanta medicamentoasa este dizolvata ori dispersata în matrita unui polimer care se afla initial în stare vitroasa. Atata timp cat polimerul este în starea vitroasa principiul activ nu poate difuza. Dar pe masura ce mediul de eliberare patrunde în sistem, polimerul se umfla,temperatura să de tranzitie scade sub temperatura de lucru (37°C), se observa tranzitia de la starea sticloasa la starea cauciucata. Aceasta tranzitie este insotita de o relaxare considerabila a lanturilor macromoleculare care dobandesc o mare mobilitate şi permit astfel difuzia substantei medicamentoase (46,47).

Cinetica de eliberare a substantei medicamentoase dîntr-un astfel de sistem este deci unproces complex influentat de diferiti parametri cum ar fi viteza de patrundere a mediului de eliberare,coeficientul de difuzie a substantei medicamentoase în polimerul hidratat şi eroziunea eventuala a matritei prin dizolvarea progresiva a lanturilor macromoleculare.

Totusi spre deosebire de sistemele matrita clasice,sistemele activate prin solvent au avantajul de a permite o cinetica de eliberare de ordinul zero(transport de tip Caz II).

2.5.2.5.3.2.1.Analiza cineticii de eliberare

2.5.2.5.3.2.1.1.Ecuaţia semiempirică Peppas

Mediul de eliberare schimbandu-si proprietatile, coeficientul de difuzie nu este constant. Aceste sisteme nu pot fi analizate deci prin difuzia fickiana.

Analiza cineticii de eliberare din sisteme gonflabile într-un mediu receptor sink se efectueaza cu ecuatia semiempirica propusa de Peppas (48):

$$\frac{M_t}{M_0} = k\,t^n$$

unde
Mt/Mo este fractia substantei medicamentoase eliberata la timpul t;
k este o constanta functie de caracteristicile structurale şi geometrice ale sistemului;
n caracterizeaza tipul de transport care are loc: transport fickian (caz I), anormal, sau în fine caz II .

Utilizarea ecuatiei de mai sus permite definirea tipului de mecanism de eliberare, oricare ar fi geometria sistemului. S-au calculat diferite valori ale lui n în functie de geometria sistemului (49) (fig.27)

Tabelul nr. 2.1 Valorile exponentului n corespunzatoare diferitelor mecanisme de transport ale unui solut într-un polimer

Exponentul de cedare, n			Mecanismul cedarii
Film	Cilindru	Sfera	
0,5	0,45	0,43	Difuzie fickiana
0,5<n<1	0,45<n<0,89	0,43<n<0,85	Transport anormal
1	0,89	0,85	Transport de tip cazul II

Spre deosebire de sistemele matriciale clasice în care difuzia în polimerul gelifiat sau în mediul apos care scalda porii matritei este în mod obisnuit etapa limitanta, în sistemele cu gonflare controlata viteza de patrundere a solventului în matrita este un mecanism paralelcu difuzia substantei medicamentoase în sistemul gonflat. Acest mecanism poate modifica cinetica de eliberare obtinandu-se un transport anormal (şi nu fickian), sau chiar un transport controlat (transport de tipul caz II sau de ordinul zero).

2.5.2.5.3.2.2.Prevederea eliberării de tip anormal

Pentru prevederea unui transport de tip anormal s-au propus două numere adimensionale (50):
-numarul Deborah De
-numarul interfetei de gonflare Sw

Numarul Deborah De este deefinit de ecuatia:

$$D_e = \frac{\lambda_m}{\theta_D}$$

unde

λ_m este timpul mediu de relaxare a lanturilor polimerului ; poate fi evaluat plecand de la proprietatile reologice;

θ_D este un timp caracteristic de difuzie a solventului şi se poate aprecia din relatia: $\theta_D = h^2 / D$ unde h este grosimea filmului, iar D este coeficientul de difuzie al solventului în polimer.

Daca cei doi timpi sunt de acelasi ordin de marime, De $\approx$ 1, iar transportul este anormal. pentru valori de De>>1 sau De <<1 , difuzia substantei medicamentoase nu va fi influentata de relaxarile macromoleculare: difuzia va avea loc într-un mediu nerelaxat sau total relaxat, iar eliberarea va fi de tip fickian.

Numarul interfetei de gonflare Sw poate fi definit cu ecuatia:

$$S_w = \frac{\nu h(t)}{D}$$

unde
ν este viteza de avansare a interfetei de gonflare;
h(t) este grosimea stratului hidratat la timpul t;
D este coeficientul de difuzie al solutului în polimerul hidratat

In fig.2.24 se reda o schema a patrunderii solventului insotita de expansiunea matritei şi o difuzie în contracurent a substantei medicamentoase

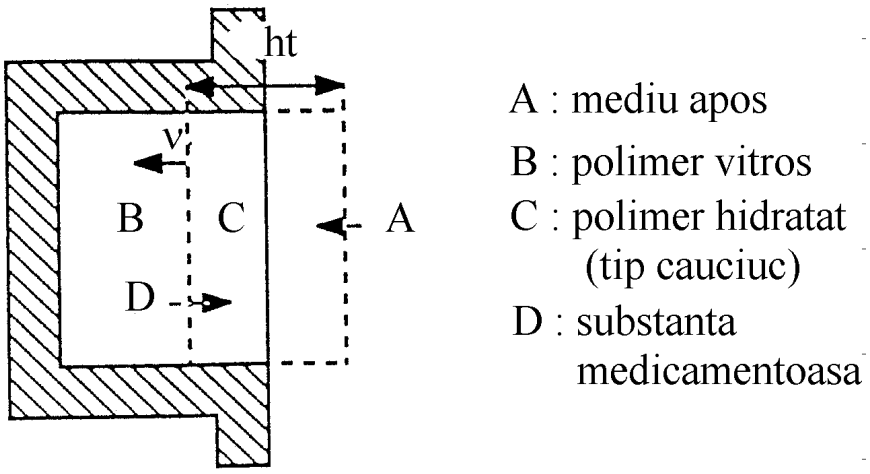


Fig.2.24
Schema a patrunderii solventului insotita de expansiunea matritei şi o difuzie în contracurent a substantei medicamentoase

Sw tine cont de importanta relativa a vitezei de patrundere a solventului în raport cu mobilitatea substantei medicamentoase în polimerul hidratat. Pentru o valoare Sw>>1 difuzia substantei medicamentoase în matrita umflata controleaza eliberarea, aceasta va fi atunci fickiana. Daca Sw$\approx$1 transportul este anormal, iatr daca Sw<<1 transportul este de tip caz II (viteza de difuzie a substantei medicamentoase în polimerul hidratat este mult mai rapida decat viteza interfetei de gonflare).In acest ultim caz aceasta deplasare controleaza eliberarea substantei medicamentoase care este de ordinul zero. În fig.29 se redau diferitele valori pe care le iau n, Sw şi De în functie de tipul de transport într-un sistem cu gonflare controlata de geometrie plana

Tabelul nr.2.2Diferitele valori pe care le iau n, Sw şi De în functie de tipul de transport într-un sistem cu gonflare controlata de geometrie plana

Tipul	$Mt/M\infty = kt^n$	**De**	Sw
Difuzie fickiana	n = 0,5	<<1 sau >>1	>>1
Transport anormal	n > 0,5	=1	=1
Transport cazul II	N = 1	=1	<<1

Calcularea valorii De este complexa, în timp ce Sw se poate calcula mai usor.

2.5.2.6.Modele fenomenologice pentru interpretarea dizolvării–difuziei din formele farmaceutice.

2.5.2.6.1.Modelul lui Wagner

Modelul lui Wagner nu poate fi considerat ca un model difuzional în masura în care difuzia substantei medicamentoase în sistem se presupune ca este insotita de o micsorare a suprafetei de eliberare prin eroziune (51).

Modelul lui Wagner se obtine plecand de la prima lege a lui Fick:

$$\frac{dM_t}{dt} = kS(C_s - C_t)$$

unde
Mt este cantitatea de substanta medicamentoasa dizolvata la timpul t ;
S este suprafata de schimb solid/lichid;
k este constanta de viteza a dizolvarii;
Cs este solubilitatea substantei medicamentoase la saturatie;
Ct este concentratia substantei medicamentoase în mediul de eliberare la timpul t

In conditii sink ecuatia se poate scrie:

$$\frac{dM_t}{dt} = kSC_s$$

Intrucat suprafata S disponibila pentru dizolvare scade exponential cu timpul,

$$S = S_0 e^{-k_s(t-t_0)}$$

unde So este suprafata de dizolvare disponibila în momentul inceperii eliberarii;
to este timpul în care incepe eroziunea suprafetei.

Inlocuind în ecuatia precedenta valoarea lui S cu relatia de mai sus:

$$S = S_0 e^{-k_s(t-t_0)}$$

Integrarea ecuatiei de mai sus:

$$S = S_0 e^{-k_s(t-t_0)}$$

unde Mto este cantitatea de substanta medicamentoasa dizolvata la timpul t=to iar M este o constanta definita de $M = \frac{k}{k_0} C_s S_0$

Daca se pune $M_\infty = M_{t_0} + M$ unde M_∞ este cantitatea totala de substanta medicamentoasa eliberata la un timp infinit, ecuatia precedenta devine:

$$M_\infty - M_t = M.e^{-k_s(t-t_0)}$$

unde $M_\infty - M_t$ reprezinta cantitatea de substanta medicamentoasa nedizolvata la timpul t.

Modelul lui Wagner este adeseori utuilizat sub forma să logaritmica dedusa din ecuatia precedenta:

$$\log(M_\infty - M_t) = \log M - \frac{k_S}{2{,}303}\,(t - t_0)$$

pentru $t \geq t_0$

Aceasta reprezinta forma liniarizata a cineticii de ordinul intii.

2.5.2.6.2.Distribuţia Weibull sau modelul Rosin-Rammler-Sperling-Weibull

Ecuatia Weibull (52) care descrie un model propus de Rosin, Rammler şi Sperling, cunoscuta şi sub denumirea de modelul RRSW, permite liniarizarea celor mai multe curbe de eliberare intalnite în mod obisnuit. Expresia matematica a fractiei de substanta medicamentoasa eliberata la timpul t este:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp\left(-\frac{t - t_L}{\alpha}\right)^{\beta}$$

Ecuatia de mai sus poate fi scrisa sub forma logaritmica:

$$\log\left(-\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_0}\right)\right) = \beta \log(t - t_L) - \log\alpha$$

unde
Mt/Mo este fractia de substanta medicamentoasa eliberata la timpul t;

t_L este timpul de latenta;

β este un "parametru de forma" a carui valoare depinde de evolutia cineticii de dizolvare:

- β=1 : curba exponentiala;
- β < 1: curba monotona cu panta initiala superioara celei a unei curbe exponentiale;
- β > 1: curba în forma sigmoida

α defineste timpului procesului.

Dupa Langenbucher (53) este preferabil să se inlocuiasca parametrul α cu timpul de eliberare T_d care poate fi definit prin ecuatia:

$$\alpha = \left(T_d \right)^{\beta}$$

Td se determina grafic: este timpul pentru care ordonata ln(1-Mt/Mo) = -1 .

De oarece ln(1-Mt/Mo)=-1 este echivalent cu Mt/Mo = 0,63212 , Td reprezinta timpul necesar pentru ca 63,2 % din substanta medicamentoasa să fie eliberata.

Distributia Weibull descrie în general bine curbele de eliberare, mai ales cele exponentiale şi sigmoide.Ea uneste avantajele legii de ordinul intii şi log-normale. Dupa unii autori modelul nu ar fi justificat pentru formele cueliberare controlata. Modelul nu poate prevedea profilul de eliberare a microgranulelor de diferite marimi şi invelite cu membrane polimerice (54).

2.5.2.6.3.Modele mixte

2.5.2.6.3.1.Liniarizarea după Higuchi

In cazul matricilor acoperite eliberarea substantei medicamentoase nu este controlata intotdeauna numai de membrana polimerului, ci şi de proprietatile de difuzie ale substantei medicamentoase în nucleu. De aceea cinetica de cedare nu este descrisa intotdeauna de modelul sistemului rezervor, cinetica de ordinul zero.

De aceea, pentru a interpreta cinetica în cazul în care ea nu este de ordinul zero sau nu este descrisa de modelul Higuchi, s-a propus un model mixt (55).

Cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata este functie de $t^{1/2} + t$:

$$M_t = M_0 - kh\, t^{1/2} + \frac{D_m C_m t}{h}$$

unde
Mt este cantitatea substantei medicamentoase eliberate pe unitatea de suprafata;
Mo este cantitatea de substanta medicamentoasa eliberata din matrita neacoperita;
Dm este coeficientul de difuzie al substantei medicamentoase în membrana de acoperire;
Cm este solubilitatea substantei medicamentoase în membrana de acoperire;
h este grosimea invelisului;
k este un parametru numeric de ajustare.

Mecanismul de eliberare din matrita acoperita depinde de fapt de grosimea invelisului. Cand grosimea invelisului creste,membrana devine elementul de control al sistemului.

2.5.2.6.3.2.Liniarizarea după Hixson şi Crowell

Modelul a fost iniţial elaborat pentru dizolvarea particulelor solide, dar poate fi aplicat şi matriţelor erodabile. Dizolvarea substanţei medicamentoase are loc progresiv la suprafaţa comprimatului. Dacă mărimea să diminuă uniform, izometric, eliberarea substanţei medicamentoase este asemănătoare cu dizolvarea unui cristal:

$Mo^{1/3} – M^{1/3} = kt$

unde Mo este masa iniţială a substanţei medicamentoase; M este masa care rămîne să se dizolve la timpul t; k este constanta de viteză Hixson–Crowell

2.5.2.6.4. Compararea profilurilor de dizolvare

Metodele de comparare a profilurilor de dizolvare sunt:

–metode de analiză a datelor exploratorii: date grafice şi numerice
–metode matematice: care folosesc un singur număr pentru a descrie diferenţa între profilurile de dizolvare
–metode statistice şi de modelare

S–au propus diferite abordări pentru a compara profilurile de dizolvare (56–64).

2.5.2.6.4.1.Procentul de substanţa medicamentoasă cedată la o anumită perioadă de timp de la inceperea testării

In farmacopeea americană, USP XXIV, se prevede efectuarea dizolvării formelor farmaceutice solide de uz oral cu aparatul 1 sau aparatul 2 iar la monografia produsului medicamentos, se prevede metoda de aplicat şi condiţiile de lucru. La monografie se specifică de asemenea procentul de substanţă medicamentoasă care trebuie să se dizolve într–o anumită perioadă de timp, prtecizată pentru acel produs. Evaluarea se face în trei etape, folosind pentru fiecare din cele trei etape un număr precizat de unităţi medicamentoase (6 + 6 + 12), precum şi criteriile de acceptare secvenţială. Dacă produsul este cu cedare controlată, se precizează procente diferite de substană care trebuie să se dizolve la diferite perioade de timp, precizate.

2.5.2.6.4.2. Exprimarea rezultatelor prin eficienţa dizolvării

Rezultatele experimentale obţinute în determinările de dizolvare in vitro permit evaluarea cantităţii de substanţă medicamentoasă eliberată în funcţie de timp. Se pot obţine şi cantităţi de substanţă eliberată în diferite proporţii, de 20, 50 sau 80 % după reprezentarea grafică a profilului de dizolvare (56) (fig.2.25)

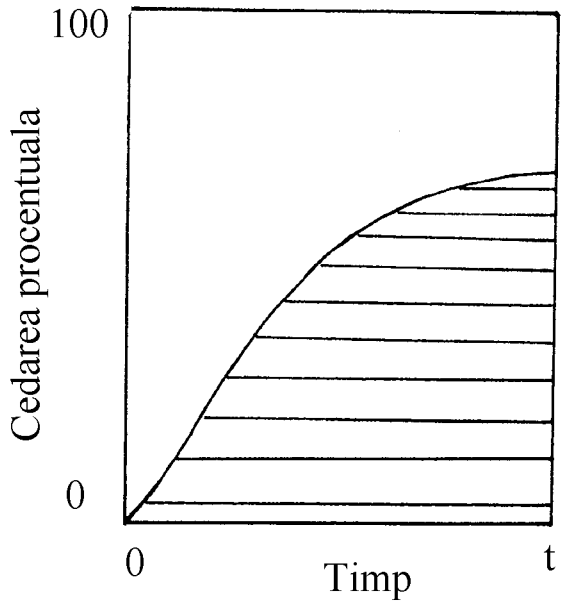


Fig.2.25 Interpretarea curbelor de dizolvare după conceptul eficienţei dizolvării

Eficienţa a dizolvării este valoarea raportului exprimat în procente, între aria de sub curba de dizolvare măsurată la timpul t dat, şi aria dreptunghiului delimitat prin ordonata la 100% substanţă medicamentoasă dizolvată şi abscisa la timpul t.

$$ED\ \% = \frac{\text{Integrala } 0\text{–}t\ Y.dt}{Y100.t} . 100$$

2.5.2.6.4.3.Factorul de similaritate f2

Unul dintre metodele recent propuse se bazează pe factorul de similaritate f2.

Moore şi Flanner au propus doi termeni care pot fi folosiţi la compararea profilurilor de dizolvare (fig.2.26)

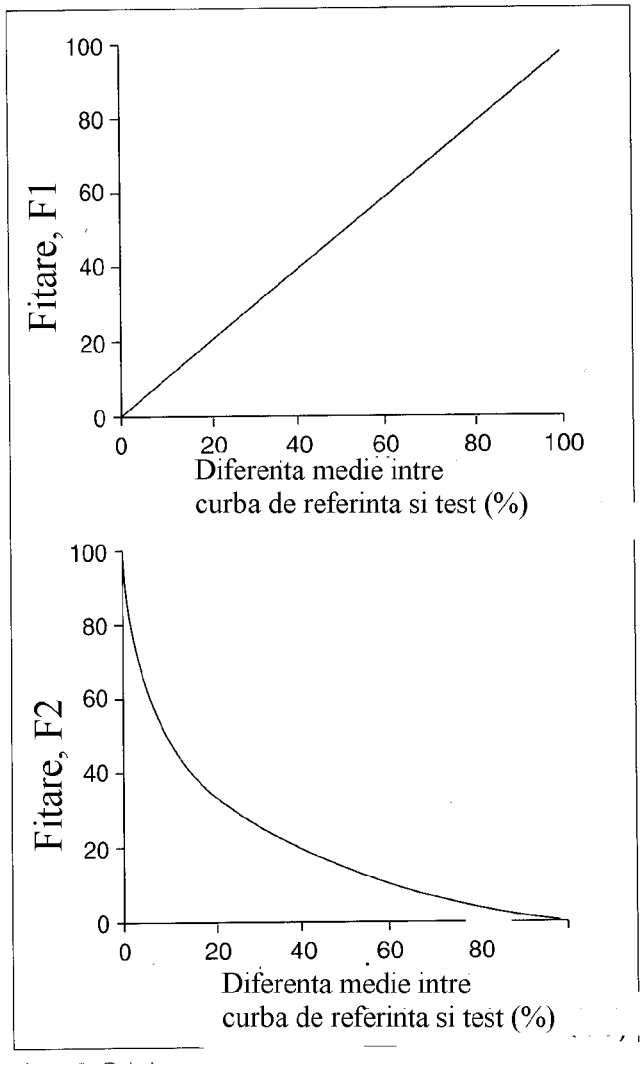


Fig.2.26Factorii de similaritate f1 şi f2

Fig.2.26 Relatia intre factorii de similaritate şi nesimilaritate în două curbe de dizolvare

In ecuaţii Tt şi Rt sunt procentul de substanţă dizolvată la timpul t pentru produsul testat şi cel de referinţă, n este numărul punctelor la care s–au prelevat probe şi s–a determinat cantitatea dizolvată, wt este un factor opţional de greutate. Dintre acestia, factorul f2 pune în evidenta diferenta existenta intre profilurile de dizolvare ale celor două produse cercetate aratind asemanarea dintre acestea.

Cel puţin 12 unităţi trebuie luate pentru determinarea profilului de dizolvare. Pentru produsele cu cedare imediată se iau probe la 15, 30, 45 şi 60 minute, iar pentru cele cu cedare prelungită la 1, 2, 3, 5 şi 8 ore. Numai un punct se ia în considerare după dizolvarea a 85% din produs. O valoare a lui f2 egală sau mai mare de 50 (50–100)

asigură echivaleţa celor două curbe de dizolvare şi presupun o asemănare a performanţelor produselor.

Modelarea se face folosind modele cinetice, caz în care se determină:
– n, ordinul cinetic
–k, constanta de viteză
–timpul de latenţă
–cantitatea totală cedată

In diferite lucrari experimentale ale autorului, s-au ecectuat interpretari ale cineticii de cedare cu ajutorul unora din metodele şi ecuatiile descruise în acest capitolol (66-84).

2.5.2.6.4.4.Prevederea performanţelor in vivo a formelor farmaceutice

Determinarea dizolvării in vitro a substanţelor medicamentoase din produsele medicamentoase îşi găseşte justificarea atît în studiile de preformulare cît şi în evaluarea calităţii produselor aprobate pentru punere pe piaţă. Această justificare constă în faptul că performanţele de cedare a substanţei medicamentoase determină performanţele absorbţiei in vivo. Prin formularea medicamentului se realizează profilul de cedare in vitro dorit, care la rîndul său poate determina comportamentul la absorbţie. Biodisponibilitatea substanţei medicamentoase din forma farmaceutică depinde de proprietăţile intrinseci ale substanţei medicamentoase (structura să moleculară), proprietăţile fizico–chimice şi farmaceutice ale formei farmaceutice şi variabilele fiziologice de la locul de administrare–absorbţie a substanţei medicamentoase dizolvate. De aceea testele de dizolvare in vitro nu pot înlocui determinarea biodisponibilităţii. Dar pentru un producător testul de dizolvare poate constitui un mijloc de verificare a caracteristicilor de cedare de la un lot la altul. Existenţa unei corelaţii între performanţele in vitro–in vivo, adică între parametrii cinetici şi cantitativi ai disponibilităţii farmaceutice (in vitro) şi ai biodisponibilităţii (in vivo) ar putea constitui un suport pentru folosirea testului in vitro pentru prevederea biodisponibilităţi, în anumite cazuri. Cercetările în acest sens trebuie însă aprofundate. Detalii sunt redate în subcap. Corelari in vitro-in vivo al cap. Bioechivalenţa (cap.4.3).

BIBLIOGRAFIE

1.Martin A.: Physical Pharmacy, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1993
2.Banakar U.V.: Pharmaceutical dissolution testing, M.Dekker Inc., New York,1992
3.Buri P., Puisieux F., Doelker E., Benoit J.P.: Formes pharmaceutiques nouvelles. Tec.Doc.Lavoisier, Paris, 1985
4.Kydonieus A.: Treatise on controlled drug delivery, M.Dekker Inc., New York, 1992
5.Baker R.W., Lonsdale H.K.: Controlled release:mechanisms and rates; in: Controlled release of biologically active agents, AC. Tanquary, R.E.Lacey (Eds.), Plenum Press, New York,1974
6.Chien Y.W.: Novel drug delivery systems, 2nd ed., M.Dekker Inc., New York, 1992
7.Sood A., Panchagnula R.: Role of dissolution studies în controlled release drug delivery systems. S.T.P.Pharma, 9, 157–168,1999
8.Peppas N.A.: Mathematical modeling of diffusion processess în drug delivery polymeric systems, în: Controlled drug bioavailability, vol.1, V.F.Smolen,L.A.Ball (Eds.), Wiley, New York, 1983
9.Leucuta S.E.: Formularea medicamentelor şi a noilor sisteme farmaceutice, Universite L.Pasteur, Strasbourg, 1993
10.Leucuta S.E.: Sisteme farmaceutice de cedare cu viteza controlată şi de transport la ţintă. Editura Medicală, Bucuresti, 1987
11.Langer R.S., Peppas N.A.: Chemical and physical structure of polymers as carriers for drug delivery systems, Biomaterials, 2,201-214,1981
12.Ségot-Chicq S.,Teillaud E., Peppas N.A.: Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux .I.Intérêt et applications, STP Pharma,1,25-36,1985
13.Doelker E.: Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques, Formes pharmaceutiques nouvelles, Tec.Doc.(Lavoisier),Eds., Paris, 65-173,1985
14.Peppas N.A., Ségot-Chicq S.: Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux.II. Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères, STP Pharma, 1,121-127,1985
15.Baker R.W.,Lonsdale H.K.:Controlled release:mechannisms and rates, in: Controlled release of biologically active agents, A.C.Tanquary, R.E.Lacey (eds.), Plenum Press, New York,15-71,1974
16.Crank J.:The mathematics of diffusion, 2nd edition, Oxford University Press,London,1975
17.Higuchi T.:Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs în suspension, J.Pharm.Sci.,50,(10),874-875,1961
18.Higuchi T.:Mechanism of sustained-action medication.Theoretical analysis of rate of release of solid drugs în solid matrices, J.Pharm.Sci.,52,(12),1145-1149,1963
19.Roseman T.J., Higuchi W.I.:Release of medroxiprogesterone acetate from a silicone polymer, J.Pharm.Sci.,59,(3),353-357,1970
20.Peppas N.A., Ségot-Chick S.:Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux.II.Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères, STP Pharma, 1,(2),121-127,1985 ;
21.Peppas N.A., Ségot-Chick S.: Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux.III.Modélisaton des mécanismes diffusionnels, STP Pharma, 1,(3),208-216,1985
22.Theeuwes F., Gale R.M., Baker R.W.: Transference: a comprehensive parameter governing permeation of solutes through membranes, J.Membrane Sci.,1,3-16,1976

23.Christensen F.N., Hansen F.Y., Bechgaard H.:Physical interpretation of parameters în the Rosin-Rammler-Sperling-Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms, J.Pharm.Pharmacol.,32,580-582,1980
24.Magron P., Rollet M.,Taverdet J.L.,Vergnaud J.M.: Spherical oral polymer-drug device with two polymers for constant drug delivery, Int.J.Pharm.,38,91- 97,1987
25.Fites A.L., Banker G.S., Roseman T.J.: Mass transport phenomena and models:theoretical concepts, J.Pharm.Sci.,59,610-613,1970
26.Gurny R., Mordier D., Buri P.:Réalisation et développement théorique de formes médicamenteuses à libération contrôlée par des films méthacryliques.Fabrication et évaluation de films plans librs, Pharm. Acta Helv.,51,(12),384-390,1976
27.Allen D.J., Demarco J.D., Kwan K.C.:Free films.I.Apparatus and preliminary evaluation, J.Pharm.Sci.,61,106-110,1972
28.Crawford R.R.,Esmerian O.K.:Effect of plasticizers on some physicalproperties of cellulose acetate phthalate films, J.Pharm.Sci.,312-314,1971
29.Gurny R., Buri P., Sucker H., Guitard P., Leuenberger H.: Réalisation et développement théorique de formes médicamenteuses à libération contrôlée par des films méthacryliques, Etude par analyse orthogonale des facteurs influençant le transport à travers un film plan, Pharm.Acta Helv.,52,182-187,1977
30.Porter S.C.:The effect of additives on the properties of an aqueous film coating, Pharm.Technol., March,67-75,1980
31.Porter S.C.:The practical significance of the permeablity and mechanical properties of polymer films used for the coating of pharmaceutical solid dosage forms, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr., 3,21-25,1982
32.Porter S.C.: Controlled release filmcoatings based on ethylcellulose, Drug Dev.Ind.Pharm.,15,1495-1521,1989
33.Shah N.B.,Sheth B.B.:A method for study of time-release films, J.Pharm.Sci.,412-416,1972
34.Spitael J., Kinget R.:Preparation and evaluation of free films:Influence of plasticizers and filler upon the permeability, Pharm.Acta Helv., 52,106-108,1977;
35.Spitael J., Klinget R.:Preparation and evaluation of free films.Influence of method of preparation and of solvent deposition upon macroscopic and microscopic properties of the film. J.Pharm.Belg., 32,569-577,1977
36.Spitael J., Klinget R.:Influence of method of preparation and solvent composition upon the permeability, Pharm.Acta Helv., 52,47-108,1977
37.Chien Y.W.:Fundamentals of controlled released drug administration, în Novel drug delivery systems, M.Dekker Inc., 465-573,1982
38.Doelker E.:Cinétique et mécanisms de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques, in: Formes pharmaceutiques nouvelles, Tec. Doc. Lavoisier, Paris, 65-173, 1985
39.Roseman T.J., Higuchi W.I.: Release of medroxiprogesterone acetate from a silicone polymer, J.Pharm.Sci.,59,353-37,1970
40.Langer R.S., Peppas N.A.: Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review, JMS-REV. Macromol. Chem. Phys., C23 (1),61-126,1983
41.Ségot Chicq S.,Teillaud E., Peppas N.A.: Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux.I.Intérêt et aplications,STP Pharma,1,25-36,1985
42.Hixson A.W., Crowell J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation.I.Theoretical consideration, Ind.Eng.Chem.,23,(8),923-931,1931

43.Hopfenberg H.B.: Controlled release from erodible slabs,cylinders and spheres, Controlled release polymeric formulations, D.R.Paul, F.W.Harris (eds.), Amer. Chem. Soc., Washington, 26-32,176
44.Heller J., Baker R.W., Gale R.M., Rodin J.O.: Controlled drug release by polymer dissolution.I.Partialesters of maleic anhydride copolymers-properties and theory, J.Appl.Polym.Sci.,22,1991-2009,1978
45.Theeuwes F.:Elementary osmotic pump, J.Pharm.Sci.,64,1987-1991,1975
46.Gander B., Gurny R., Doelker E.:Marices à libération contrôlée par le gonflement du polymère.I.Mécanisms de penétration des solvants dans les polymères, Pharm.Acta Helv.,61,130-134,1986
47.Gander B., Gurny R., Doelker E.: Marices à libération contrôlée par le gonflement du polymère.II.Préparation des systèmes médicamenteux et analyse de la cinétique de libération, Pharm.Acta Helv.,61,178-184,1986
48.Peppas N.A.: Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers, Pharm.Acta Helv.,60,110-111,1985
49.Ritger P.L.,Peppas N.A.:A simple equation for description of solute release.II.Fickian and anomalous release from swellable devices, J.Controlled Release,5,37-42,1987
50.Korsmeyer R.W., Peppas N.A.: Solute and penetrant diffusion în swellable polymers.III.Drug release from glassy poly (HEMA-co-NVP) copolymers, J.Controlled Release, 1,89-98,1984
51.Wagner J.G.: Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules, J.Pharm.Sci.,58,1253-1257,1969
52.Weibull W.A.: A statistical distribution function of wide applicability, Appl.Mech.,18,293-297,1951
53.Langenbucher F.: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, J.Pharm.Pharmacol.,24,979-981,1972
54.Christensen F.N., Hansen F.Y., Bechgaard H.: Physical interpretation of parameters în the RRSW distribution for drug release from controlled release dosage forms, J.Pharm.Pharmacol.,32,580-582,1980
55.Zhang G., Schwartz J.B., Schnaare R.L.: Controlled release mechanisms from coated beads, Proceed.Intern.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater., 15,99-100,1988
56.Khan K.A.: The concept of dissolution efficiency. J.Pharm.Pharmacol., 27,48–49,1975
57.Heller J.:Controlled release of biologically active compounds fronm bioerodible polymers. Biomaterials, 1,51-57,1980
58.Mauger J.W., Chilko D., Howard S.: On the analysis of dissolution data. Drug Dev.Ind.Pharm., 12,969–992,1986
59.Rescigno A.: Bioequivalence. Pharm.Res., 9, 925–981,1992
60.O'Hara T., Dunne A., Buttler J., Devane J.: A review of methods used to compare dissolution profile data. Pharm.Sci.Technol.Today. 1, 214–223,1998
61.Polli J.E., Rekhi G.S., Augsburger L.L., Shah V.P.: Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tabllets. J.Pharm.Sci., 86, 690–700, 1997
62. Moore J.W., Flanner H.H.: Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharm.Technol.,, 6, 64–74, 1996
63.Liu J.P., Ma M.C., Chow S.C.: Statistical evaluation of similarity factor f2 as a criterion for assessement of similarity between dissolution profiles. Drug Inform. J., 31, 1255–1271, 1997

64.Shah V.P., Tsong Y.,Sathe P.: in vitro dissolution profile comparison,statistics and analysis of the similarity factor f2. Pharm.Res., 15,889–896,1998
66.Polinicencu C., Leucuta S.E., Zdrenghea D., Kovats A., Stăncioiu N.: Influenţa formulării asupra cineticii eliberării şi a biodisponibilităţii clorurii de potasiu din comprimate cu matriţă hidrofilă. Farmacia, 35, 139–148, 1987
67.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Poruţiu D.: Albumin microspheres as a drug delivery system for epirubicin: pharmaceutical, pharmacokinetics and biological aspects. Int.J.Pharm., 41, 213–217,1988
68.Leucuta S.E.: The kinetics of nifedipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics în man. Pharmazie, 43,,845–848, 1988
69.Leucuta S.E.: The kinetics of nifedipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics în man. Pharmazie, 43,,845–848, 1988
70.Leucuta S.E.: Influenţa formulării unor comprimate cu cedare prelungită asupra vitezei de dizolvare in vitro a chinidinei. Clujul Medical, 62, 70–74,1989
71.Leucuta S.E.: in vitro release kinetics and pharmacokinetics of nifedipine from controlled release granules. Clujul Medical, 62,177–183,1989
72.Leucuta S.E.: The in vitro release kinetics and the pharmacokinetics of miotic response în rabbits of gelatin and albumin microspheres with pilocarpine. Int.J.Pharm., 54, 71–78,1989
73.Leucuta S.E.: Controlled release of nifedipine from gelatin microspheres qnd microcapsules:in vitro kinetics and pharmacokinetics în man. J.Microencapsulation, 7, 209–217, 1990
74.Leucuta S.E.: Evaluarea cineticii de cedare in vitro a nifedipinei din microsfere de gelatină. Farmacia,38, (3-4), 1-8, 1990
75.Leucuta S.E.: Tehnologia farmaceutică şi cedarea controlata a substanţelor medicamentoase. Practica farmaceutică, nr.2, 59–84, 1982
76.Leucuta S.E., Ponchel G., Duchene D.: Oxprenolol release from bioadhesive gelatin/poly(acrylic acid) microspheres. J.Microencapsulation, 14,511–522, 1997
77.Leucuta S.E.: Magnetic microspheres and microcapsules as carriers for intravascular administration of metronidazole. Drug Dev.Ind.Pharm., 12, 2281–2288, 1986
78.Achim M., Leucuta S.E.: Prepararea şi evaluarea in vitro a microsferelor de gelatină cu epirubicină. Farmacia, 45,45–52, 1997
79.Follidis M., Leucuta S.E.: Oral megaloporous system containing oxprenolol microspheres: in vitro kinetics and pharmacokinetics în man. 6–eme Congres Intern. Technol.Pharm., APGI (Ed.), Paris, vol.1, 73–80, 1992
80. Bodea A., Leucuţa S.E.: Optimization of hydrophilic matrix tablets using a D–optimal design. Int.J.Pharm., 153, 247–255,1997
81.Bodea A., Leucuţa S.E.: Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design. Int.J.Pharm., 154, 49–57, 1997
82.Bodea A., Leucuta S.E.: Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using Box-Behnken design and desirability function. Drug Dev. Ind.Pharm., 24, 145-155, 1998
83.Leucuta S.E., Ponchel G., Duchene D.: Dynamic swelling behaviour of gelatin/poly(acrylic acid) bioadhesive microspheres loaded with oxprenolol. J.Microencapsulation, 14,501–510, 1997

3.FARMACOCINETICA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

3.1.CONSIDERAŢII DE BAZĂ

Farmacocinetica se ocupă cu studiul vitezei proceselor de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi excreţie a substanţelor medicamentoase şi a metaboliţilor lor, precum şi a răspunsului farmacologic, terapeutic sau toxic, în animale sau om.

Evoluţia substanţei medicamentoase în organism se poate urmări prin măsurarea concentraţiilor sale, la diferite perioade de timp după administrare, în unele compartimente uşor accesibile: sînge, urină. Folosind aceste valori în modele farmacocinetice convenabile, se pot calcula constante de viteză şi parametri prin care se poate caracteriza cinetica substanţei medicamenoase în organism, sau în regiuni inaccesibile cum este şi locul acţiunii biologice, biofaza.

Această abordare se realizează cu ajutorul analizei compartimentale care se bazează pe ideea de compartimentare a organismului în grupuri virtuale de ţesuturi, organe, lichide biologice, în care substanţa medicamentoasă se distribuie instantaneu şi omogen, precum şi pe elaborarea unor modele farmacocinetice care descriu cinetica substanţei medicamentoase între aceste compartimente şi în general în întregul organism.

Din considerente practice modelele farmacocienitce folosesc cel mai mic număr posibil de compartimente, care asigură însă concordanţa cu rezultatele experimentale. Procesele de transfer de la un compartiment la altul au loc cu o anumită viteză, caracterizate prin constante de viteză, în general acestea fiind proprii unei cinetici de ordinul întîi. În procesul cinetic de ordinul întîi viteza procesului este dependentă de concentraţia substanţei medicamentoase. Există excepţii cînd sistemul de transport are o capacitate limitată sau procesul metabolic devine saturat, şi atunci se comportă ca un proces cinetic de ordinul zero, viteza procesului rămînînd constantă, independentă de concentraţie.

Una din principalele aplicaţii ale farmacocineticii o reprezintă optimizarea regimului de administrare a medicamentelor în managementul terapeutic al pacienţilor, ceea ce reprezintă farmacocinetica clinică. Succesul terapiei medicamentoase este dependent în multe cazuri de realizarea unor concentraţii terapeutice în vecinătatea receptorilor biologici specifici, fapt care se poate monitoriza prin măsurarea concentraţiilor medicamentoase plasmatice; o fracţie a acestor niveluri se va regăsi în biofază. În acest fel, se poate realiza un regim de administrare a dozelor de medicament, în conformitate cu parametrii farmacocinetici ai substanţei medicamentoase, care să conducă la niveluri medicamentoase plasmatice în domeniul concentraţiilor terapeutice.

Avînd în vedere şi existenţa unor factori care pot modifica valoarea parametrilor farmacocinetici (fiziologici, patologici, interacţiuni medicamentoase, etc), se impune o ajustare a posologiei pentru individualizarea regimurilor de dozare, mai ales la substanţele mledicamentoase care au un indice terapeutic mic, un domeniu terapeutic îngust şi o stare de boală critică.

Un alt domeniu principal în care farmacocinetica este utilă îl reprezintă determinarea biodisponibilităţii medicamentelor. Substanţele medicamentoase nu se administrează ca

atare ci sub forma unor preparate farmaceutice: comprimate, capsule, soluţii injectabile, etc. Produsul medicamentos se prepară pe baza unei formulări care selecţionează proprietăţile convenabile ale substanţei medicamentoase, excipienţilor, substanţelor ajutătoare şi recipientelor de ambalare, precum şi cu ajutorul unor operaţii farmaceutice constituite într–un flux tehnologic, în care intervin variabilele tehnologice, elemente care conduc la realizarea unui preparat convenabil de administrare pe o anumită cale de administrare, unde cedează substanţa medicamentoasă încorporată cu viteza necesară.

Cedarea substanţei medicamentoase din forma farmaceutică depinde de modul de formulare şi preparare. La rîndul său aceasta va influenţa, alături de proprietăţile fizico–chimice ale substanţei medicamentoase, absorbţia în circulaţia generală, caractaerizată printr–o anumită mărime şi o anumită viteză, proprietăţi care definesc biodisponibilitatea sa.

Determinarea farmacocinetică a biodisponibilităţii ajută la cunoaşterea şi influenţarea factorilor de formulare în sensul dorit, adică la optimizarea formulării în scopul asigurării unei biodisponibilităţi mari, reproductibile, la toate unităţile seriilor unui produs medicamentos condiţionat în industria farmaceutică şi astfel la asigurarea eficienţei terapeutice dorite.

Abordarea acestor problematici trebuie să ţină seama de soarta substanţei medicamentoase în organism.

Administrarea medicamentului este urmată de trei etape în care substanţa medicamentoasă participă: o etapă farmaceutică, în care are loc eliberarea să din produsul medicamentos la locul absorbţiei; o etapă farmacocinetică, în care calea de administrare, doza şi modul de cedare şi absorbţie a substanţei medicamentoase influenţează concentraţia medicamentoasă plasmatică precum şi evoluţia să în organism în procresele de distribuţie, metabolizare, excreţie; şi o etapă farmacodinamică, în care concentraţia substanţei medicamentoase la locul acţiunii şi interacţiunea să cu receptorii biologici specifici este răspunzătoare de efectul produs. Aceste etape se succed cu o anumită viteză. În cazul unor reacţii succesive, etapa cu viteza cea mai mică determină viteza procesului global. De aceea este necesară cunoasterea factorilor care intervin în aceste etape, spre a–i optimiza în funcţie de efectul dorit.

Abordarea farmacocineticii poate fi făcută pornind de la concepte şi principii de bază.
în fig.3.1 se redă o schemă a etapelor farmacocinetice pe care le poate suferi o substanţă medicamentoasă

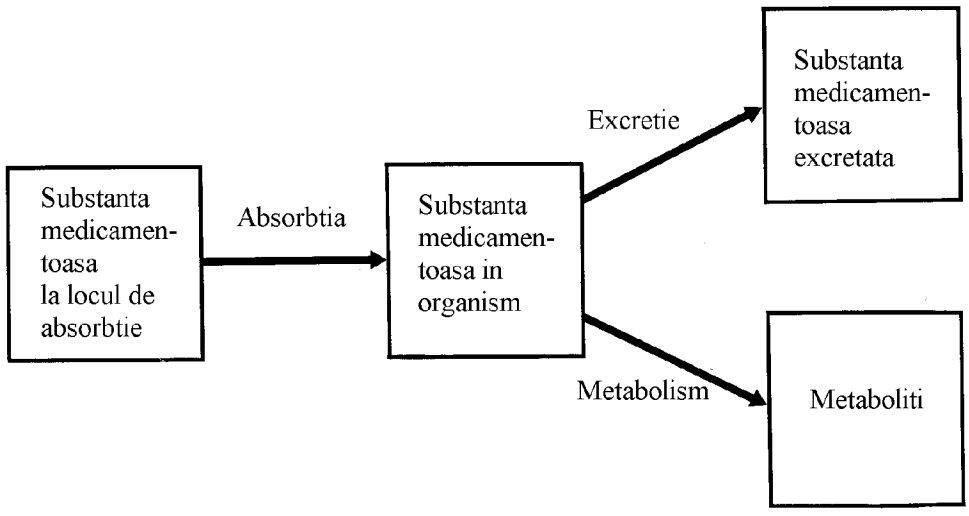


Fig.3.1Schemă a proceselor de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi excreţie

Absorbţia unei substanţe medicamentoase poate avea loc în cazul administrării pe o cale de administrare extravasculară: orală, intramusculară, oftalmică, rectală, cutanată, etc. Prin administrare intravasculară (intravenoasă ori intraarterială), substanţa medicamentoasă este plasată direct în sînge, fără intermediul unui proces de absorbţie. Pentru înterpretarea farmacocinetică corectă a absorbţiei, trebuie precizat faptul că absorbţia este procesul prin care substanţa medicamentoasă trece de la locul de administrare la locul de determinare în organism. În acest proces ea străbate o membrană biologică absorbantă, dar poate traversa şi alte organe de distribuţie sau de disribuţie şi eliminare, înainte de a putea fi decelată şi măsurată la locul de prelevare a probelor de sînge, sau în urină, în care să fie determinată cantitativ.

Dacă o doză administrată oral se regăseşte în totalitate excretată în urină, substanţa medicamentoasă s–a absorbit integral. Dar în acest caz ne referim la o anumită entitate chimică. Trebuie făcută diferenţa între substanţa medicamentoasă şi metaboliţi, chiar dacă unii sunt activi, luînd în considerare separat fiecare entitate. Dacă doza administrată oral a fost parţial degradată în mediul acid gastric, sau o parte din doza administrată după absorbţia gastrointestinală şi trecerea prin ficat a suferit o metabolizare în intestin sau ficat, cantitatea care se va măsura în circulaţia generală la locul de prelevare a probei (vena braţului) sau cea eliminată nemodificat în urină, va fi mai mică. În acest caz în timpul absorbţiei substanţa medicamentoasă a trecut pentru prima dată prin membranele gastrointestinale şi prin ficat şi a suferit o eliminare presistemică, proces cunoscut ca efectul primului pasaj (fig.3.2)

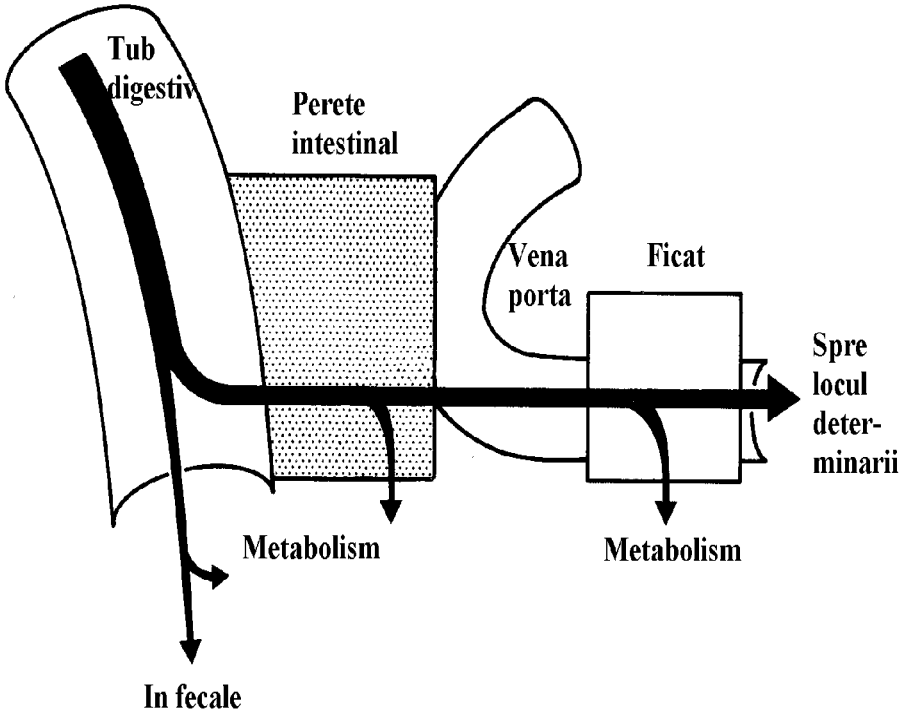


Fig.3.2 Schema procesului de e liminare presistemică prin efectul primului pasaj hepatic

După absorbţie substanţa medicamentoasă se distribuie în diferite ţesuturi ale organismului. Viteza şi mărimea distribuţiei depinde de gradul de perfuzare al ţesuturilor cu sînge, de legarea substanţei medicamentoase de proteinele plasmatice şi de cele tisulare, precum şi de permeabilitatea membranelor tisulare faţă de substanţa medicamentoasă. Odată absorbită, substanţa medicamentoasă se distribuie la toate ţesuturile, inclusiv la organele de eliminare. O clasificare riguroasă a termenilor foloseşte pe cel de dispoziţie atunci cînd se defineşte atît distribuţia cît şi eliminarea. Distribuţia este un proces de transfer reversibil al substanţei medicamentoase spre locul de prelevare a probei de sînge în care poate fi dozată. Dacă ea nu mai revine în circulaţia generală a suferit eliminarea.

Eliminarea substanţei medicamentoase poate avea loc prin două organe principale de eliminare: ficatul şi rinichii. Ficatul este organul principal în care are loc metabolizarea. Rinichii sunt principalul organ de excreţie a substanţei medicamentoase nemodificate. Există şi posibilitatea eliminării unor substanţe medicamentoase prin plămîni (cele cu presiune mare de vapori), sau prin laptele matern. Ficatul poate excreta substanţa medicamentoasă nemetabolizată în bilă. Rinichii însăşi pot metaboliza unele substanţe medicamentoase. Eliminarea este însă un proces ireversibil, de pierdere a substanţei medicamentoase din sistem. Eliminarea are loc prin două procese: metabolism şi excreţie. metabolismul este conversia unei specii chimice în alta. Excreţia este pierderea ireversibilă a substanţei medicamentoase nemodificate chimic.

Echilibrul de masă al substanţei medicamentoase poate fi descris astfel:

Doza = cantitatea la locul absorbţiei + cantitatea din organism + cantitatea metabolizată + catitatea excretată

Viteza de schimb a substanţei medicamentoase în aceste compartimente va fi:

Viteza de schimb a substanţei medicamentoase în organism = viteza absorbţiei – viteza eliminării

In fig.3.3 se redă o schemă a evoluţiei concentraţiilor substanţei medicamentoase şi a metabolitului său în organism

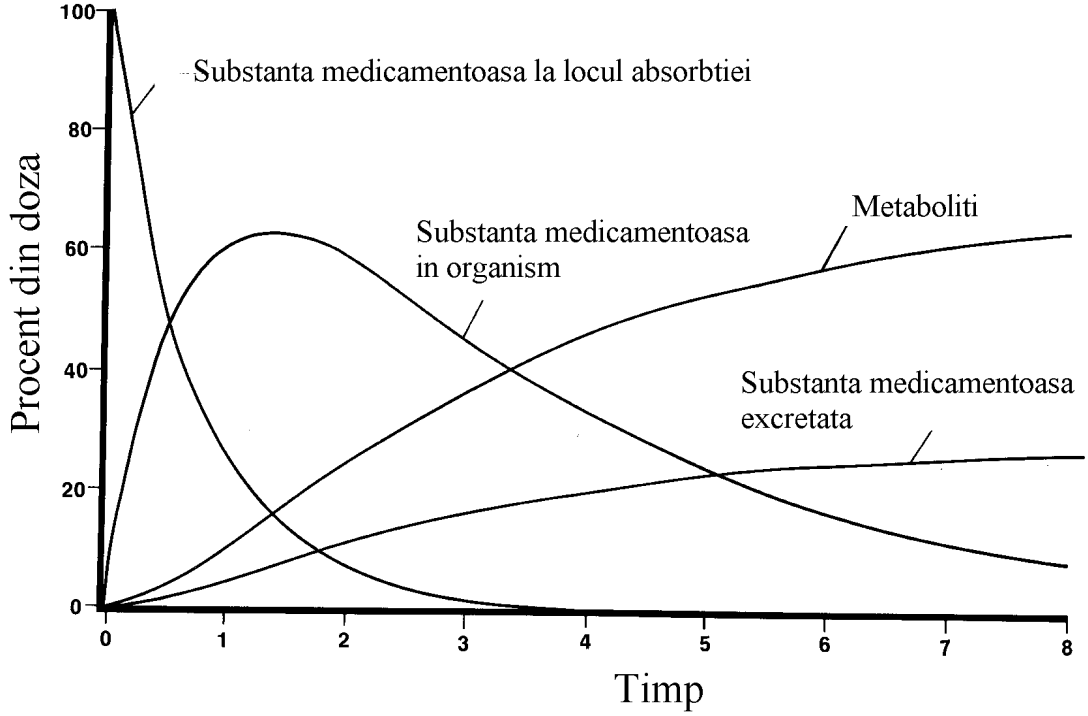


Fig.3.3Modificarea concentraţiilor substanţei medicamentoase şi a metabolitului său în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie

Exprimarea cantitativă a vitezei proceselor de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi excreţie în funcţie de timp, în diferite modele corespunzătoare, este obiectul de studiu al farmacocineticii. Tratarea matematică se va face într–un alt capitol.

BIBLIOGRAFIE

1.Leucuta S.E.:Introducere în biofarmacie, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1975
2.Leucuta S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981
3.Leucuta S.E.: Farmacocinetica în terapia medicamentoasa. Editura Medicala, Bucuresti, 1989

3.2.MODELUL FARMACOCINETIC DESCHIS MONOCOMPARTIMENTAT

3.2.1.FARMACOCINETICA DOZEI UNICE ADMINISTRATA PE CALE INTRAVENOASA

In analiza compartimentală caracterizarea farmacocinetică a substanţei medicamentoase se face prin reprezentarea organismului ca un sistem de compartimente, chiar daca acestea nu au un inţeles fiziologic. Cel mai simplu model este modelul farmacocinetic deschis monocompartimentat. În acest caz, caracteristic pentru analiza farmacocinetică a concentratiilor medicamentoase în sînge, plasmă sau ser, este faptul ca se presupune o distribuţie rapidă a substanţei medicamentoase intre singe şi alte lichide biologice.

Conceptul de model farmacocinetic implică presupunerea că la un moment dat, substanţa medicamentoasă are aceeaşi concentraţie în toate ţesuturile organismului, iar orice schimbare ce are loc în plasmă reflectă cantitativ schimbările care au loc în nivelurile medicamentoase tisulare.

Un alt criteriu utilizat în cazul organismului considerat ca model monocompartimentat etse că eliminarea substantei medicamentoase din organism are loc conform unei cinetici de ordinul întîi. Aceata insemnează că viteza de eliminare a substantei medicamentoase din organism la orice timp este proportională cu cantitatea de substanta din organism. Constanta de proporţionalitate care leaga viteza şi cantitatea este constanta de viteză de ordinul intii care se exprimă în unităţi de timp la puterea minus 1. Constanta de viteză a eliminării (k_{el})poate fi suma constantelor de viteză ale unui număr de procese diferite: excreţia urinară (k_u), metabolizarea (k_m), excretia prin bilă (k_b), etc:

$$k_{el} = k_u + k_m + k_b + ... \qquad \text{(ec.1)}$$

3.2.1.1.Analiza farmacocinetica a concentratiilor medicamentoase sanguine

După administrarea unei substanţe medicamentoase prin injectarea intravenoasă rapida a soluţiei sale apoase, a distribuirii sale în organism conform modelului farmacocinetic monocompartimentat şi a eliminarii sale din organism conform unei cinetici de ordinul întîi, viteza scăderii cantităţii sale din organism este dată de relaţia:

$$dQ/dt = -kel.Q \qquad \text{(ec.2)}$$

unde Q este cantitatea de substantă medicamentoasă în organism la timpul t după injectare, iar k_{el} este constanta de viteză a eliminării, de ordinul întîi. Semnul negativ indică pierderea de substanţă medicamentoasă din organism (1).

Pentru a descrie evoluţia cantităţii de substanţă medicamentoasă în timp, ecuaţia de mai sus trebuie integrată. Pentru aceasta se foloseşte transformata Laplace (2) cînd se obţine:

$Q = Qo \cdot e^{-kel.t}$ (ec.3)

unde e reprezintă baza logaritmilor naturali. Luînd logaritmii naturali în ambii termeni se obţine:

$\ln Q = \ln Qo - kel.t$ (ec.4)

sau pe baza relaţiei

$2{,}303 \log a = \ln a$ (ec.5)

$\log Q = \log Qo - kel.t / 2{,}303$ (ec.6)

In organism există o relaţie constantă între concentraţia substanţei medicamentoase în plasă şi cantitatea din organism:

$Q = Vd. C$ (ec.7)

unde Vd este o constantă de proporţionalitate şi este cunoscută ca volumul de distribuţie.
Pe baza acestei relaţii între concentraţia şi cantitatea de substanţă medicamentoasă, se poate rescrie ecuaţia cantităţii de substanţă medicamentoasă în funţie de timp:

$\ln C = Co - kel.t$ (ec.8)

unde Co este concentraţia plasmatică a substanţei medicamentoase imediat după injectarea intravenoasă.

O reprezentare grafică a acestui proces este redată în fig. 3.4

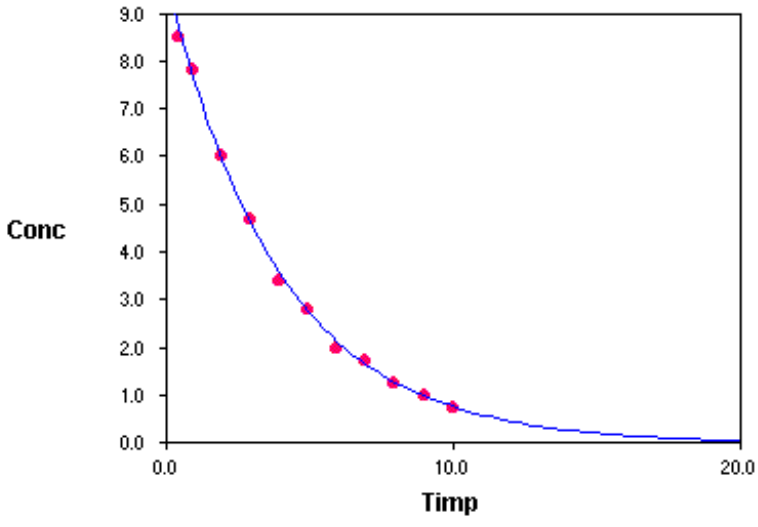


Fig.3.4 Scăderea concentraţiei plasmatice a unei substanţe medicamentoase după administrare prin injectare intravenoasă rapida, conform modelului farmacocinetic monocompartimentat (grafic cartezian)

Viteza depinde de concentraţie şi se modifică odată cu modificarea concentraţiei. Viteza procesului scade odată cu scăderea concentraţiei substanţei medicamentoase (ec.3). La început cconcentraţia scade cu o viteză mare, apoi viteza scade şi tinde asimptotic către valoarea zero.

O substantă medicamentoasă va fi eliminată din organism conform unei cinetici de ordinul întîi, ceea ce insemnează că viteza de eliminare nu este constantă, ea variază în funcţie de cantitatea de substană care mai rămîne în organism. Se va elimina aceeaşi fracţiune din cantitatea existentă, în unitata de timp, conform legii descreşterii proporţionale.

Folosindu–ne de forma liniarizată a acestei ecuaţii (ec.4) reprezentarea grafică va fi o dreaptă (fig.3.5)

Timp (ore)	Concentratia	Ln concentratiei
0.500	8.500	2.140
1.000	7.800	2.054
2.000	6.000	1.792
3.000	4.700	1.548
4.000	3.400	1.224
5.000	2.800	1.030
6.000	2.000	0.693
7.000	1.750	0.560
8.000	1.250	0.223
9.000	1.000	0.000
10.000	0.750	0.000

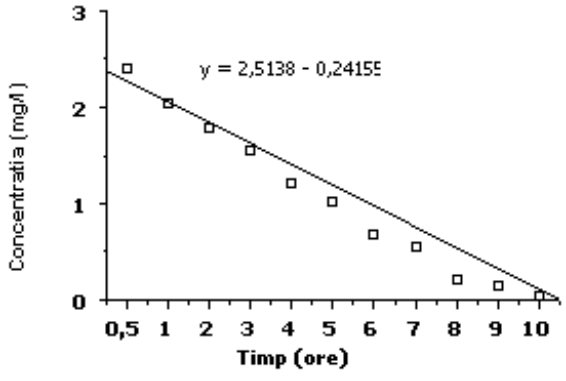


Fig.3.5 Reprezentarea grafică a concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (grafic semilogaritmic) după administrarea intravenoasă rapidă a unei doze unice a unei substanţe medicamentoase, conform modelului farmacocinetic monocompartimentat.

3.2.1.1.1.Constanta de viteză a eliminării

Inclinaţia dreptei sau panta permite calcularea valorii constantei de viteză, un parametru farmacocinetic important.

panta = (ln C_1 – ln C_2) / $t_1 – t_2$ = –kel = tga (ec.9)

Pentru două valori de concentraţie de pe această dreaptă, corespunzătoare la două valori ale timpului, se află valoarea constantei de viteză =–0,241 ore^{-1}

Interceptul dreptei cu ordonata dă valoarea concentraţiei la timpul zero, Co =2,51 mg/l.

Valorile constantelor de viteză pentru eliminarea substanţelor medicamentoase variază între 0,01 (foarte lentă, practic nulă) şi 3 (foarte rapidă, practic instantanee).

3.2.1.1.2.Timpul de înjumătăţire biologică

Reprezintă perioada de timp în care concentraţia plasmatică sau cantitatea de substantă medicamentoasă din organism, scad la jumătate, prin excreţie şi/sau metabolizare. Pentru determinarea să se folosesc valori ale concentraţiilor plasmatice la timpi mai mari decît cel necesar pentru absorbţie şi distribuţie, adică în faza monoexponenţială a eliminării.

Matematic se recurge la ecuaţia cineticii de ordinul întîi, folosind forma liniarizată (ec.4)

ln $C=\ln C_o – k_{el}.t$

Considerînd C = Co / 2

ln $Co/2 =\ln Co – k_{el}.t_{1/2}$

Ordonăm termenii:

$k_{el}.t_{1/2} =\ln 2\ C_O / Co$

Se simplifică termenii Co şi se scoate valoarea $t_{1/2}$:

$t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$ sau $t_{1/2} = 0,693 / k_{el}$ (ec.10)

Cu cît substanţa medicamentoasă se elimină mai repede din organism, deci are kel mai mare, cu atît valoarea timpului de înjumătăţire biologică, $t_{1/2}$, este mai mică şi invers.

Relaţia dintre constanta de viteză a eliminării şi timpul de înjumătăţire biologică este redată şi în tabelul nr.1 şi în fig.3.6

Tabelul nr.3.1 Relaţia între k_{el} şi $t_{1/2}$

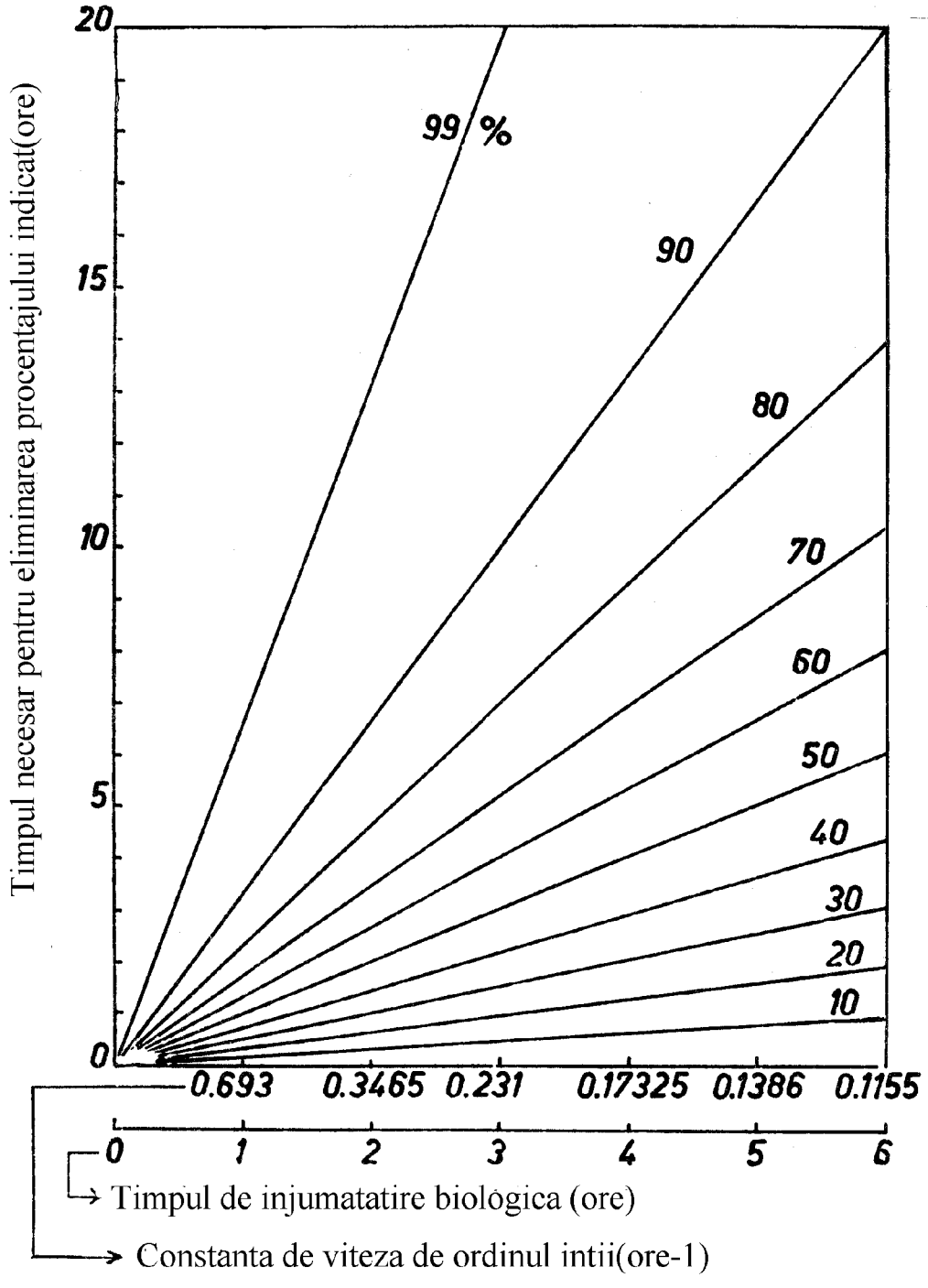


Fig.3.6 Relatia dintre timpul ncesar eliminarii unei anumite proportii din substanta medicamentoasa din organism şi timpul de injumatatire biologica sau constanta de viteza a eliminarii sale

Valoarea timpului de înjumătăţire biologică a unei substanţe medicamentoase poate fi influenţat de diferiţi factori:

–natura substanţei medicamentoase
–variaţia dozei administrate
–specia animală
–variaţia debitului urinar (în cazul eliminării pin excreţie renală)
–vîrsta
–stări patologice (insuficienţă renală, cardiacă, hepatică)
–variaţii în legarea de proteinele plasmatice sau tisulare

Constantele farmacocinetice, inclusiv $t_{1/2}$, sunt constante biologice, deci nu au o valoare fixă. Eliminarea substanţei depinde de structura să chimică, de aceea există diferenţe în valoarea $t_{1/2}$ printre antibiotice, sulfamide, hipnotice, etc, practic între toate substanţele aparţinînd claselor farmacologice.Particularităţile biologice determină diferenţe şi între specii diferite, de aceea este necesar ca studiile pe animale de experienţă să fie continuate cu cercetări pe subiecţi umani. Diferenţe individuale legate de vîrsta
(exemplu: nou nascut sau bătrîni, faţă de adultul sănătos) şi cele datorate stării de boală (insuficienţa cardiacă, hepatică sau renală, care pot modifica eliminarea), pot de asemenea determina diferenţe în valoarea $t_{1/2}$ la aceeaşi substanţă medicamentoasă. Interacţiunile farmacocinetice în fazele de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi excreţie pot de asemenea conduce la diferenţe în valoarea $t_{1/2}$ la aceeaşi substanţă medicamentoasă.

Timpul de înjumătăţire biologică poate să coincidă sau nu cu timpul de înjumatăţire a efectului farmacologic. Diferenţe se constată atunci cînd determinarea din valori ale concentraţiilor plasmatice nu corespund cu situaţia în care eliminarea se face şi pe alte căi de eliminare precum şi din alte compartimente ale organismului.

Pentru determinarea corectă a $t_{1/2}$ din concentraţiile plasmatice, aceasta se va face numai după ce absorbţia şi distribuţia s–au încheiat, numărul de prelevări de probe să fie suficient de mare într–o perioadă de cca 4–5 $t_{1/2}$, iar în faza terminală a eliminării numărul de valori experimentale să fie de cca 4–5.

Cunoscînd timpul de înjumataţire biologică se poate determina fracţia din doza administrată care mai rămîne în organism .

Conform ecuaţiei cineticii de ordinul întîi în forma exponenţială (ec.3) :

$$Q=Qo.e^{-kelt}$$

Dar cantitatea Q este o fracţie a cantităţii totale administrate (doza,D):

$$Q=f.Qo = fD$$

$$f.Qo = Qo.e^{-kelt} = Qo.\ e^{-(0,693/t_{1/2})t}$$

După simplifcare (Qo) şi logaritmarea ambilor termeni:

$\ln f = -(0{,}693/t_{1/2})t$
de unde

$t = -(\ln f / 0{,}693).t_{1/2}$ (ec.11)

In tabelul nr.3.2 se concretizează această relaţie.

Tabelul nr.3.2 Relaţia între t1/2 al substanţei medicamentoase şi fracţia din doza administrată care mai rămîne în organism după un anumit timp

Fracţia din doză care mai rămîne în organism(%)	**f**	**t**
80	0.8	$0.32t_{1/2}$
50	0.5	$1t_{1/2}$
10	0.1	$3.32t_{1/2}$
1	0.01	$6.65t_{1/2}$
0.1	0.001	$9.97t_{1/2}$

Aceasta permite calcularea tmpului în care concentraţia plasmatică va atinge un anumit nivel, fapt care este de importanţă în cazul unor intoxicaţii medicamentoase.

O altă metodă prin care se poate afla concentraţia de substanţă medicamentoasă care mai rămîne în organism după un anumit timp de la administrarea dozei o reprezintă folosirea ecuaţiei generale a cineticii de ordinul întîi (ec.3 sau ec.4).

Unul din cele mai importante domenii în care se foloseşte $t_{1/2}$ este în calcularea regimului de administrare a dozelor. În cazul cel mai general, administrarea de doze repetate se face la intervale de timp egale cu timpul de înjumataţire biologică, atunci cînd valoarea acestuia este convenabilă (4–6 ore).

3.2.1.1.3.Volumul aparent de distribuţie

Distribuţia unei substanţe medicamentoase în diferite ţesuturi se face diferenţiat, în funcţie de proprietăţile fizico–chimice. Spre exemplu, penicilina o substanţă hidrofilă, se va găsi preponderent în plasmă şi lichidul interstiţial. Fenobarbitalul sau digoxina, substanţe mai lipofile, se vor distribui în ţesuturi lipofile. După administrarea unor doze egale i.v. ele vor conduce la concentraţii plasmatice diferite. De aceea numai concentraţia măsurată în plasmă nu aduce suficiente informaţii despre distribuirea substanţei medicamentoase în organism.

In acest scop se foloseşte volumul de distribuţie. Acesta este un volum virtual în care substanţa medicamentoasă se distribuie omogen, de aceea se mai numeşte şi volum aparent de distribuţie (Vd).

Volumul de distribuţie este o constantă de proporţionalitate între cantitatea de substanţă medicamentoasă din organism (Q) şi concentraţia să în sînge (C) la un anumit timp(t):

$Vd = Q / C$

El se exprimă în l/kg sau în litri.

Intrucît cantitatea din organism se poate cunoaşte din doza administrată la timpul t=0 după injectarea i.v. a dozei şi prelevarea unor probe la diferite perioade de timp, din extrapolarea valorlor logaritmate la ordonată se obţine Co:

$Vd = doza / Co$ (ec.12)

Spre exemplu, după o doză de 0,5 g se găseşte Co=10 mg/l şi se poate afla

$Vd = 500mg/10\ mg/l = 50$ litri

Unele substanţe medicamentoase au un volum de distribuţie mic dar la altele acesta ajunge să depăşească cîteva sute de litri. Astfel zaharoza are Vd de 12 litri adică egal cu apa plasmatică şi interstiţială. Antipirina are Vd=40 litri adică un volum egal cu apa totală a organismului. Dar în cazul amfetaminei Vd este 210 litri iar în cazul digoxinei este de 550 litri.

Aceste valori se pot explica astfel. Vd este doar o constantă de proportionalitate care exprimă volumul în care se distribuie substanţa spre a realiza o anumită concentraţie plasmatică. Spre exemplu, dacă se administrează o doză de 1 g iar Co este 25 mg/l, Vd=D/Co = 1000 mg / 25 mg/l = 40 litri. Dacă substanţa medicamentoasă se leagă de proteinele plasmatice, creşte concentraţia să în plasmă, spre exemplu la 100 mg/l. În acest caz Vd= 1000/100=10 litri, deci volumul de distribuţie scade. Repartizarea substanţei în ţesuturi profunde micsorează concentraţia plasmatică, iar volumul de distribuţie creşte.

în general substanţele medicamentoase acizi slabi (peniciline, sulfamide, salicilaţi) au volum de distribuţie mic (10 –20 litri), în timp ce substanţele medicamentoase bazice (alcaloizi,etc) au volum de distributie mare. În cazul digoxinei, la administrarea de 0,5 mg se poate realiza o concentratie plasmatică de 1 ng/ml iar Vd= 0,5 mg/1 ng = 500 litri.

Metoda de determinare prin ec.12 se mai numeste şi prin extrapolare, iar Vd este Vd extrapolat.Un alt mod de determinare utilizează mărimea ariei de sub curbă (ASC) după o doză unică, fie pe cale i.v. (fractia absorbită, f=1) fie după administrare extravasculară cînd f poate fi mai mică. Acest volum de distribuţie se numeşte Vd aria:

$Vd_{aria} = D.f / ASC.k_{el}$

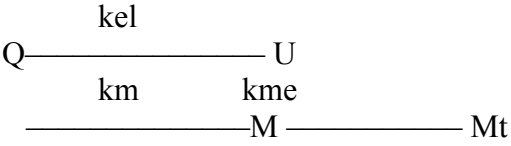
In modelul farmacocinetic bicompartimentat se poate calcula şi Vd în faza terminală a eliminării, beta. După o perfuzare intravenoasă se poate calcula Vd în starea staţionară.

3.2.1.1.4.Farmacocinetica metaboliţilor

Unele substanţe medicamentoase pot fi metabolizate la produşi inactivi farmacologic dar altele suferă o biotransformare la unul sau ma mulţi metaboliţi parţial activi. Există şi cazul precursorilor medicamentoşi care sunt inactivi dar care după ce ajung în circulaţia generală sunt convertiţi metabolic la substanţa activă farmacologic.

In cazul în care se formează metaboliţi activi, se poate determina farmacocinetica acestora în mod similar celor prezentate pentru substanţa medicamentoasă, cu condiţia ca să se determine în plasmă profilul concentraţilor lor .

Există şi posibilitatea ca eliminarea unei substanţe medicamentoase din organism să se efectueze atît prin excreţie renală, cît şi prin metabolizare. În acest caz este de asemenea utila determinarea farmacocineticii atit a substantei originare cit şi a metabolitului. Pe de altă parte metaboliţii se pot elimina atît pe cale renală cît şi nonrenală.



Q este cantitatea substanţei medicamentoase în organism; U este cantitatea substanţei medicamentoase excretate în urină; M etse cantitatea de metabolit în organism; Mt este cantitatea de metabolit eliminată pe cale renală si/sau biliară sau prin metabolizare (cînd metabolitul primar este în continuare metabolizat); constantele ke, km şi kme sunt constante de viteză de ordinul întîi pentru eliminarea renală a substanţei medicamentoase, pentru formarea metabolitului, respectiv pentru elminarea metabolitului.

Evoluţia nivelurilor metabolitului în organism este o funcţie de vitezele de formare şi eliminare a metabolitului:

$dM/dt = km.Q – kme.M$

Prin utilizarea transformatei Laplace se obţine cantitatea de metabolit în organism la orice timp după administrarea unei injectii intravenoase a unei doze Qo de substanţă medicamentoasă:

$M = (kmQo / ke–kme) (e^{–kmet} –e^{–ket})$

Trecînd de la cantităţi la concentraţii prin împarţire cu volumul de distribuţie:al metabolitului,Vdm:

$Cm= km.Qo/Vdm(ke–kme)[(e^{–kmet} –e^{–ket})]$
(ec.13)

Se pot prezenta două situaţii:
–kme>>ke

–ke>>kme

In primul caz, eliminarea metabolitului polar este mai rapidă decît a substanţei medicamentoase. În acest caz exponentiala e^{-kmet} va ajunge mai repede egală cu zero, ceea ce duce la simplificarea ec.13:

$Cm = (km.Qo / Vdm(kme–ke) . e^{-ket}$

In acest caz, în reprezentare grafică a formei logaritmice a acestei ecuaţi, se va obtine o pantă a fazei de eliminare a metabolitului egală cu ke, paralelă cu cea a eliminării substanţei medicamentoase (fig.3.7)

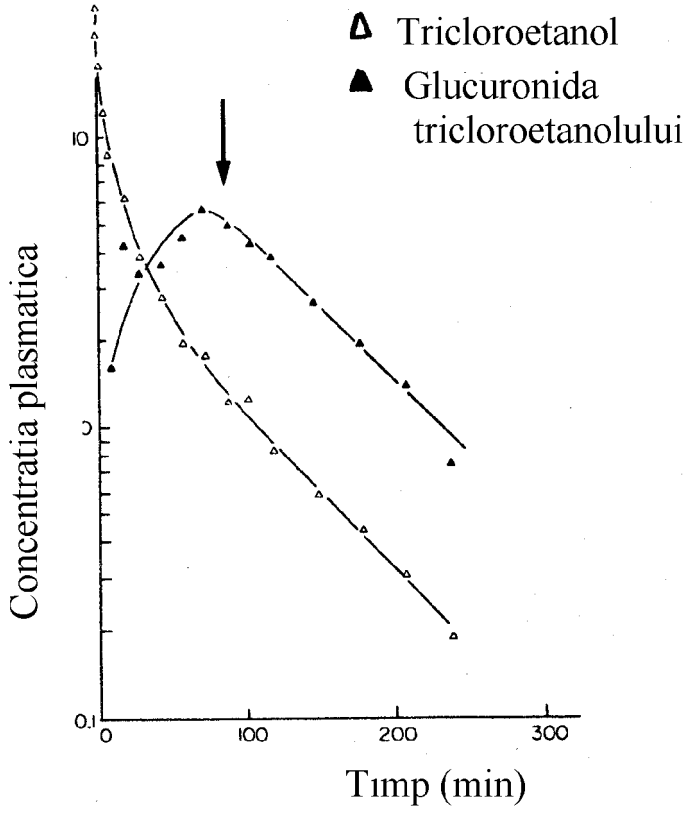


Fig.3.7 Comparatie între cinetica plasmatică a tricloroetanolului şi a metabolitului cu acidul glucuronic după administrarea i.v. a unei doze unice de tricloroetanol. În ordonata este raportul intre inaltimea picurilor.

In al doilea caz, cînd eliminarea metabolitului este mai lentă decît a substantei medicamentoase

$Cm = (km.Qo/Vdm(ke–km) .e^{-kmet}$

Prin reprezentarea grafică a formei logaritmice se va obtine o dreaptă cu o pantă diferită de a substantei medicamentoase care va permite calcularea constantei de viteză a eliminării metabolitului (fig 3.8)

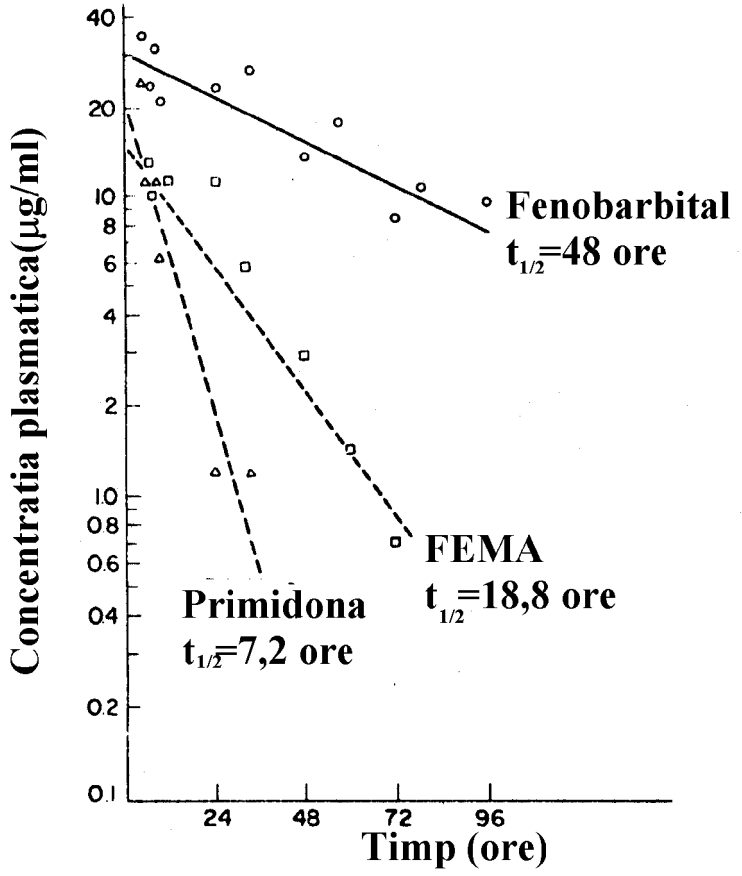


Fig.3.8. Concentraţia plasmatică a primidonei şi a doi metaboliţi (feniletilmalonamida, FMA şi fenobarbitalul)

Se observă că este dificil să se tragă concluzia din panta dreptei semilogaritmice, dacă aceasta permite calcularea ke sau kme. Pentru aceasta este necesar să se cunoască în prealabil ke sau să se administreze metabolitul pentru a măsura kme.

3.2.1.2.Analiza farmacocinetica a concentratiilor medicamentoase urinare

3.2.1.2.1.Constanta de viteză a excreţiei în urină (ku)

Calea renală este o cale principală de eliminare a substanţelor medicamentoase. Excreţia renală are loc prin unul sau mai multe procese:
–filtare glomerulară
–secreţie tubulară activă
–reabsorbţie tubulară pasivă

Prin maurarea concentraţiilor substanţei medicamentoase în urină se poate determina atît viteza de excreţie renală cît şi cantitatea cumulativă excretată în urină.

Cînd se măsoară viteza de excreţie renală se poate determina doar viteza medie de eliminare, urina fiind un sistem "deschis" spre deosebire de plasmă

Viteza de ecreţie urinară (dU/dt) este egală cu viteza de eliminare a substanţei medicamentoase din organism (dQ/dt):

$dU/dt = – dQ/dt$

In procesul cinetic de ordinul întîi:

$–dQ/dt = kel.Q$

deci în cazul excreţiei rinare:

$dU/dt = ku.Q$ (ec.14)

unde ku este constanta de viteză a excreţiei renale
Dar
$Q= Qo. e^{–ku.t}$
iar înlocuind în ec.14:

$dU/dt = Qo.ku.e^{–ku.t}$

Prin logaritmare

$\ln dU/dt = \ln (Qo.ku) – ku.t$

Reprezentarea grafică a acestei drepte, lndU/dt în funcţie de timp va da o dreaptă a cărei pantă va fi egală cu valoarea ku.

Curba cumulativă a excreţiei urinare reprezintă cantitatea integrală de substanţă medicamentoasă elminată în urină pînă la un timp dat, U, iab cantitatea totlă eliminată va fi U_∞

Plecînd de la ecuaţia generală a cineticii de ordinul întîi (ec.3) se află cantitatea elminată pin scăderea cantitatţii existente la un timp oarecare, Q, din cantitatea iniţială Qo:

$Qel = Qo – Qo.e^{–kel.t}$

$Qel = Qo (1– e^{–kel.t})$

Referindu–ne la excreţia renală:

$Ut = U_\infty (1–e^{–ku.t})$

Pentru liniarizare se scad ambii termeni din U_∞

$U_\infty - Ut = U_\infty - U_\infty(1 - e^{-kut})$

$U_\infty - Ut = U_\infty - U_\infty + U_\infty.e^{-kut}$

$\ln(U_\infty - Ut) = \ln U_\infty.e^{-kut}$

$\ln(U_\infty - Ut) = \ln U_\infty - kut$

Reprezentarea grafică a ln(U∞–Ut) în functie de timp dă o dreată a cărei pantă este ku.

In acest tip de determinare a ku trebuie recoltată urina şi să se determine cantitatea de substanţă medicamentoasă pînă la limita de detecţie spre a obţine U∞. Există dificultăţi în cazul substanţelor cu timp de înjumatăţire biologică lung.

In cazul în care substanţa medicamentoasă se elimină din organism doar prin excreţie urinară, kel = ku iar cantitatea totală excretată U∞ este egală cu cantitatea administrată sau doza Qo.

Dacă substanţa medicamentoasă se elimină şi pe alte căi: metabolizare, excreţie în bilă şi apoi pe cale digestivă în fecale, kel nu este egal cu ku:
kel = ku + km
In această situaţie se recurge şi la studiul farmacocineticii metabolitului.

3.2.1.2.2.Clearance–ul (Cl)

O altă formă de exprimare a eliminării substanţei medicamentoase din organism este prin clearance (Cl). Asemănător cu cele discutate la volumul de distribuţie, care este un factor de proportionalitate între cantitatea de sbstanţă medicamentoasă din organism şi concentraţia să în sînge, există nevoia de a lega viteza de eliminare dinorganism cu concentraţia, iar acest factor de proporţionaliae este clearance–ul.
Cl = viteza de eliminare / concentraţia şi se exprimă în volum/timp (litri/oră). În cazul în care concentraţia substanţei medicamentoase în sînge este mare, viteza de eliminare este mare, iar la scăderea concentraţiei în sînge viteza de eliminare scade, dar în oricare din aceste situaţii clearance–ul rămîne constant.

3.2.1.2.2.1.Clearance–ul renal (Clr)

Clearance–ul renal reprezintă volumul de plasmă epurat în urină în unitatea de timp.El este viteza de excreţie urinară (dU/dt) din cantitatea Qt existentă în volumul de distribuţie Vd:

$Clr = (dU/dt).(Vd/Qt)$ (ec.14)

Clearance–ul renal este deci raportul dintre viteza de excreţie renală şi concentraţia plasmatică a substanţei medicamentoase. Viteza de excreţie se referă la mijlocul

intervalului de timp intre două prelevări de urină în care se determină conţinutul medicamentos excretat.

$Clr = dU/dt \cdot 1/Ct$ (ec.15)

Reprezentarea grafică a dU/dt în funcţie de Ct va fi o dreaptă a cărei pantă dă valoarea Clr. Avantajul acestui procedeu este că nu necesită colectarea urinii pînă la eliminarea completă a substanţei medicamentoase.

Există şi alte procedee pentru determinarea Clr.

Pornind de la ec.14:

$Clr = dU/dt \cdot Vd/Qt$

Dar

$dU/dt = ku.Qt$

$Clr = ku.Qt.Vd/Qt$

$Clr = ku.Vd$

Pornind de la ec.15:

$dU/dt = Clr.C$

$dU = Clr.C.dt$

Integrînd

$$\int_o^t dU = Clr \int_o^t Ct.dt$$

$Clr = U_\infty$ / Aria de sub curbă $_\infty$

Noţiunea de clearaneare o importantă componentă fiziologică .

Viteza cu care o substanţă medicamentoasă este introdusă în organul de elimisnare este eglă cu produsul dintre fluxul sanguin pe care îl vom nota cu Q şi concentraţia în sîngele arterial C_A. Viteza cu care substanţa medicamentoasă părăseşte sîngele venos este egală cu produsul concentraţiei sale în sîngele venos C_V şi fluxul sanguin Q. Diferenţa dintre ele este viteza de extracţie a organulăi de eliminare: $Q (C_A - C_V)$.

Dacă viteza de extracţie ese legată de viteza cu care substanţa estprezentată organului de eliminare, se scoate un alt parametru numit raportul de extracţie al organului de eliminare, E:

$E = (C_A - C_V) / C_A$

Valoare E este între 0 şi 1 adică organul prin care trece sîngele cu substanţa medicamentoasă nu elimină nimic, respectiv, o elimină integral.

Dacă raportul de extracţie este legat de concentraţia de intrare, se poate calcula clearance–ul:

$Cl = Q \cdot (C_A - C_V) / C_A$ (ec.16)

Cu ajutorul acestei relaţii se poate aprecia clearance–ul substanţelor medicamentoase prin diferite organe de eliminare: clearance–ul renal (Clr); clearance–ul hepatic (Clh); clearance–ul biliar (Clb), etc.

Clearance–ul renal este diferit pentru diferite substanţe medicamentoase. Astfel el este mic pentru acetazolamidă, digoxină, furosemidă, gentamicină, fenobarbital, tetraciclină, etc; este mediu pentru procainamidă, săruri cuaternare de amoniu ; este mare pentru unele peniciline, mulţi sufaţi, glucuronaţi, etc.

Clearance–ul hepatic este rezultatul metabolizării unor substanţe medicamentoase în ficat cu ajutorul enzimelor prezente în acest organ de eliminare. În microzomii hepatici există oxidaze, reductaze, hidrolaze, enzime de conjugare,etc. Extracţia hepatică (eliminarea prin metabiolizare sau clearance–ul hepatic) este mică la diazepam, fenobarbital, fenilbutazonă, fenitoină, teofilină, tolbutamidă, etc; este mediu pentru codeină, chinidină, aspirină; este mare pentru alprenolol, lidocaină, morfină, nitroglicerină, pentazocină, propranolol, salicilamidă, etc.

Clearance–ul biliar poate fi însemnat pentru substanţele medicamentoase care se excretă şi se concentrează în bilă. Printr–un proces de transport activ se pot atinge concentraţii superioare celor din plasmă (ampicilină, dgoxină, unele citostatice, etc). Clearance–ul biliar depinde şi el de raportul de extrcţie şi fluxul sanguin. Substanţele excretate în bilă se elimină apoi în intestin. O parte se reabsorb (circulaţia entero–hepatică) iar altă parte se elimină în fecale.

Există şi alte căi de eliminare (lapte, sudoare, etc).

3.2.1.2.2.2.Clearance–ul total sau clearance–ul organismului (Cl total, Clorg)

Referindu–ne la o substanţă medicamentoasă administrată în organism, farmacocinetica să este influenţată rintre altele de toate căile de eliminare pe care le poate suferi.
Cl total = Clr + Clh + Clb + ...

Din punct de vedere farmacocinetic clearance–ul este cantitatea de substanţă medicamentoasă epurată prin excreţie si/ sau metabolizare din volumul destribuţie al organismului, în unitatea de timp

$Cl = k_{el} \cdot V_d$ (ec.16)

Pentru un clearance dat, cu cît V_d este mai mare, k_{el} va fi mai mic, iar $t_{1/2}$ va fi mai mare, căci:

$t_{1/2} = 0{,}693 / k_{el} = O{,}693 .V_d / Cl$ (ec.17)

Deci viteza de eliminare a unei substanţe medicamentoae este dependentă de toţi aceşti parametri. De aceştia trebuie să se ţină seama pentru regimul de administrare a medicamentelor.

Un exemplu de folosire a noţiunilor de clearance: un medicament administrat i.v. În doză de 100 mg la un adult are kel=0,1 h^{-1}, Co =2 mg/ml şi cantitatea eliminată nemodificată (nemetabolizată) în urină a fost de 30 mg.
Se calculează t1/2 = 0,693/0,1 = 6,93 ore; Vd = doza/Co = 100/2 = 50 litri.

Cl = kel.Vd = 0,1 h^{-1}. 50 litri = 5 litri/oră
Cltotal = Clh+Clr ; s–au găsit 30 mg/urină, deci 70 s–au metabolizat; Clh = 0,7 Cltotal; Clr= 0,3.Cltotal

Clh= 0,7.5litri/oră = 3,5 litri/oră
Clr= 0,3 . 5litri/oră=1,5 litri/oră
Cltotal = 5 litri/oră

Din măsurători fiziologice se apreciază că:
–debitul sanguin hepatic este cca 1,5 litri/min = 1,n5 .60 min = 90 litri/oră
–debitul sanguin renal este 1200 ml/in =èé litr/ora

Extracţia hepatică = Eh = Clh / debitul sanguin hepatic = 3,5 l/h / 90 l/h = 0,04
Extracţia renală =Er= Clr /debitul sanguin renal = 1,5 l/h / 72 l/h = 0,02

Intrucît coeficientul de extracţie hepatică este mic, medicamentul nu suferă o biotransformare presistemică importantă, deci biodisponibilitatea să (F) nu va scădea semnificativ după administrare orală.

F = 1–Eh = 1–0,04 = 0,96

Acest medicament se poate administra şi pe cale orală contînd pe o biodisponibilitate practic totală.

3.2.2.Farmacocinetica Dozei Unice Administrata Pe Cale Extravasculara

3.2.2.1.Contanta de viteză a absorbţiei, ka

Administrarea extravasculară a medicamezntelor implică un proces de absorbţie a substanţei medicamentoase de la locul administrării, în circulaţia generală. Este cazul administrării orale, intramusculare sau subcutanate, rectale, cutanate, vaginale, etc. Profilurile concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp după administrarea unor doze unice pe cale extravasculară pot fi descrise cu ajutorul modelului farmacocinetic deschis monocompartimentat, cu o cinetică de ordinul întîi a absorbţiei şi eliminării.

Pentru ca substanţa medicamentoasă să realizeze concentraţii trapeutice este de dorit ca valoarea constantei de viteză a absorbţiei să fie mai mare decît cea a eliminării (k > kel). Aceasta depinde de cinetica substanţei medicamentoase la locul administrării. Luînd un caz particular, dar destul de frecvent întîlnit în terapia medicamentoasă, administrarea unui comprimat pe cale orală, acesta trebuie să elibereze substanţa medicamentoasă pe care o conţine, prin dezagregarea comprimatului, dezagregarea granulelor constituiente şi dizolvarea particulelor de substanţă medicamentoasă.

Numai substanţa dizolvată, în stare moleculară, poate suferi procesul de transfer prin membrana gastrointestinală, adică să se absoarbă. Totalitatea proceselor care alcătuiesc cedarea sau eliberarea substanţei medicamentoase în stare moleculară sau ionică, vor determina mărimea constantei de viteză a absorbţiei, ka, pe care o vom considera ca fiind de ordinul întîi.

Viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase aflată în cantitatea A la locul administrării va fi:

$$-dA/dt = ka.A$$

In cinetica de ordinul întîi:

$$A = Ao.\ e^{-ka.t}$$

unde Ao este doza administrată sub forma produsului medicamentos.

De regulă numai o fracţiune (F) din doză se absoarbe şi este disponibilă pentru organism: FD

$$A = F.D\ .\ e^{-ka.t} \qquad \text{(ec.18)}$$

Prin logaritmare se obţine ecuaţia unei drepte:

$$\ln A = \ln F.D - ka.t \qquad \text{(ec.19)}$$

Reprezentînd lnA în funcţie de timp (t) se obţine o dreaptă cu panta avînd valoarea constantei de viteză a absorbţiei, ka.

Dar constanta de viteză a absorbţiei, ka, se poate determina în acest mod doar în cazuri speciale, rare, cînd se poate determina cantitativ la locul administrării, la diferite perioade de timp, aşa cum s–ar putea face în cazul unei administrări cutanate.

In majoritatea cazurilor pentru determinarea constantei de viteză a absorbţiei se recurge la profilul concentraţiilor medicamentoase în plasmă, adică la cunoaşterea cineticii substanţei medicamentoase în organism după administrarea în doză unică pe cale extravasculară. O curbă a profilului cantităţii de substanţă medicamentoasă în organism, în acest caz, este redata în fig. 3.9

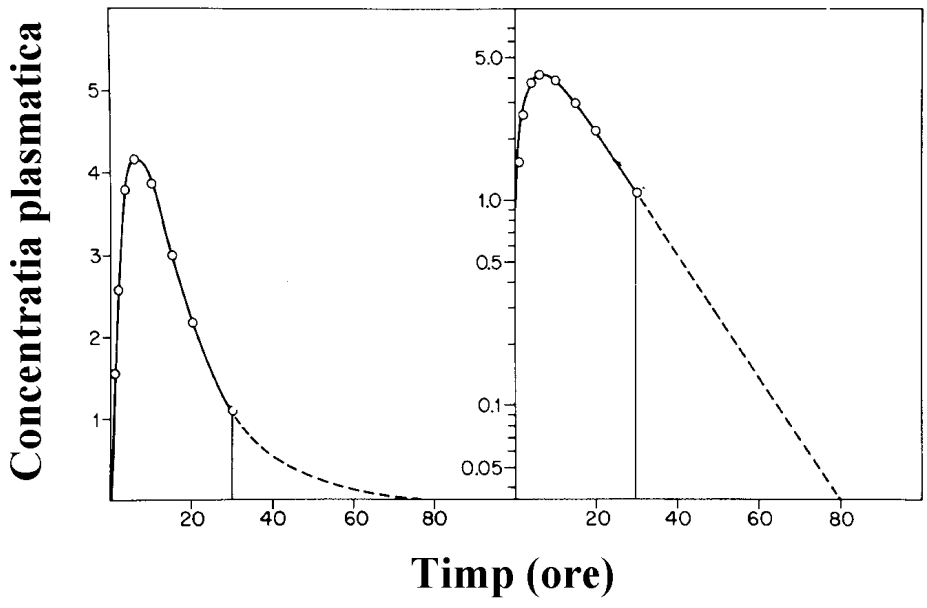


Fig.3.9 Profilul cantităţii de substanţă medicamentoasă în organism după administrarea unei doze unice pe cale extravasculară (grafic cartezian în stinga şi semilogaritmic în dreapta)

Se remarcă o porţiune ascendentă care corespunde perioadei în care viteza de absorbţie este mai mare decît viteza de eliminare (va > ve), ceea ce conduce la acumulare pînă la realizarea cantităţii maxime, la timpul tmax (cînd va = ve), după care urmează o pantă descendentă, iniţial cu o coexistenţă a procesului de eliminare cu cel de absorbţie (va < ve) pînă la timpul t'cînd absorbţia încetează (va=0), după care rămîne doar procesul eliminării (ve).

Viteza de absorbţie este:
va = ka.A
Viteza de eliminare:
ve = kel.Q

Viteza modificării cantităţii de substanţă medicamentoasă în organism este datăde ecuaţia:

$dQ/dt = ka.A - kel.Q$

Prin integrare, folosind transformata Laplace, se află ecuaţia care redă cantitatea de substanţă medicamentoasă la orice timp:

$Q = [FD . ka / (ka-kel)] [e^{-kelt} - e^{-kat}]$

Trecînd de la cantităţi la concentraţii, prin împărţirea ambilor termeni cu Vd se obine ecuaţia care permite calcularea concentraţiei pplasmatice a substanţei medicamentoase la orice timp după administrarea unei doze unice pe cale extravasculară, cunoscută şi sub numele de ecuaţia Bateman:

$$C = [(FD/Vd) . ka / (ka–kel)] [e^{–kelt} – e^{–kat}] \quad \text{(ec.20)}$$

Termenii din interiorul primei paranteze drepte reprezintă Co, concentraţia substanţei medicamentoase la timpul t=0. Reprezentarea grafică a acestei ecuaţii biexponenţiale are forma celei din fig.4. Cu ajutorul unui astfel de grafic se pot obţine cele două constante de viteză, ka şi kel.

3.2.2.2.Aprecierea vitezei de absorbţie cu ajutorul Tmax

Examinarea curbei arată doi parametri importanţi care se remarcă în cazul administrării extravasculare: Cmax şi Tmax, adică concentraţia maximă respectiv timpul pentru realizarea concentraţiei maxime, care pot constitui o ptrimă aproximare a vitezei de absorbţie. Intr–adevăr, dacă o substanţă medicamentoasă se absoarbe mai rapid dintr–o soluţie decît dintr–un comprimat, Tmax va fi mai mic, iar Cmax mai mare.

In momentul atingerii picului, în vîrf, va = vel, deci ka;A = kel.Q . Inlocuind A şi Q cu valorile lor se obţine:

$$ka. FD.e^{–kat} = kel.FD.ka / (ka–kel)] [e^{–kelt} – e^{–kat}]$$

Efectuînd simplicicările posibile rezultă:

$$e^{–kat} = (ka–kel)] [e^{–kelt} – e^{–kat}]$$

$$(ka–kel)\ e–kat = kel[e^{–kelt} – e^{–kat}]$$

$$ka.e^{–kat} – kel.e^{–kat} = kel.e^{–kelt} – kel.e^{–kat}$$

$$ka.e^{–kat} = kel.e^{–kat}$$

Prin logaritmare:

ln ka –kat = lnkeel–kelt

lnka –lnkel = (ka–kel)t

$$Tmax = (1 / ka–kel). ln(ka/kel) \quad \text{(ec.21)}$$

Din această relaţie se observă că Tmax nu depinde de doza administrată, ci doar de valorile lui ka şi kel. În terapia medicamentoasă nu se va obţine un răspuns mai rapid cu o doză mai mare, ci doar o creştere a intensităţii efectului. Putem să micşorăm valoarea lui Tmax prin creşterea constantei de viteză a absorbţiei, ka, asigurînd o cedare mai

rapidă a substanţei medicamentoase din produsul farmaceutic. Sau, atunci cînd ne interesează o prelungire a cedării,(produsele cu cedare prelungită), vom modifica formlarea pentru a determina o cedare mai lentă.

Din aceste considerente ka (viteza absorbţiei) intră şi în noţiunea de biodisponibilitate alături de mărimea absorbţiei, deoarece l; mărimi egale ale absorbţiei, o viteză de absorbţie prea mică poate să conducă la niveluri plasmatice medicamentoase prea mici, chiar sub concentraţia minimă eficientă, ceea ce va împiedica obţinerea efectului dorit.

In schimb Cmax depinde de Tmax :

Cmax = f(Tmax). Cmax depinde de doză, în farmacocinetica liniară fiind direct proporţional cu doza administrată.

Valoarea lui Cmax se obţine înlocuind în ec.20 pe t cu Tmax:

$C = [(FD/Vd) . ka / (ka–kel)] [e^{–kel.Tmax} – e^{–ka.Tmax}]$

3.2.2.3.Determinarea constantei de viteză a absorbţiei prin metoda rezidualelor

O determinare mai riguroasă a vitezei de absorbţie a substanţei medicamentoase se face prin evaluarea constantei de viteză a absorbţiei, ka, din valorile concentraţiilor plasmatice după o doză unică oral;

Ec.20 se poate scrie:

$Ct = Co.e^{–kelt} Co.e^{–kat}$ (ec.21)

Concentraţia la orice timp este dată de suma celor două exponenţiale.După un timp anumit, t', cînd absorbţia s–a încheiat, termenul $e^{–ka.t}$ devine egal cu zero. Din acest moment,

$Ct = Co. e^{–kel.t}$
$lnCt = lnCo –kel.t$

In reprezentarea ec. 21 în grafic semilogaritmic, porţiunea terminală este o dreaptă, care permite calcularea valorii kel (panta dreptei) şi a lui Co (prin extrapolarea acesstei drepte la ordonată (fig.5).

Pentru determinarea constantei de viteză a absorbţiei se recurge la o prelucrare a valorilor concentraiilor din faza absorbtivă, din prima porţiune a curbei. Presupunînd că substanţa medicamentoasă s–ar fi absorbit instantaneu după administrarea extravasculară, scăderea concentraţiilor plasmatice ar urma valorile de pe prelungirea porţiunii terminale, drepte, spre ordonată. Aceasta evoluţie este dată de ecuaţia :

$C' = Co. e^{–kel.t}$

în care C' reprezintă concentraţiile de pe poţiunea extrapolată la ordonată. În realitate substanţa s–a absorbit treptat, valorile reale fiind cele înscrise pe porţiunea ascendentă a curbei, reprezentate prin ecuaţia 21. De aceea se scad din valorile C' pe cele notate cu Ct:

$$C' - Ct = Co.e^{-kelt} - Co.e^{-kelt} + Co.e^{-kat}$$

După simplificare,

$$C' - Ct = Co.\ e^{-ka.t}$$

Logaritmăm:

$$\ln(C' - Ct) = \ln Co - ka.t$$

Această dreaptă are panta egală cu valoarea constantei de viteză a absorbţiei, ka.

Practic, din valorle de concentraţie de pe porţiunea extrapolată la ordonată, se scad valorile concentraţiilor obţinute experimental în faza de absorbţie, la aceleaşi perioade de timp după administrarea medicamentului. Se lucrează cu valori de concentraţie şi nu cu logaritmul concentraţiilor. Diferenţa se logaritmează şi se reprezeintă grafic. Dreapta obţinuta porneşte aproximativ din ln Co, iar panta să va da valoarea lui ka.

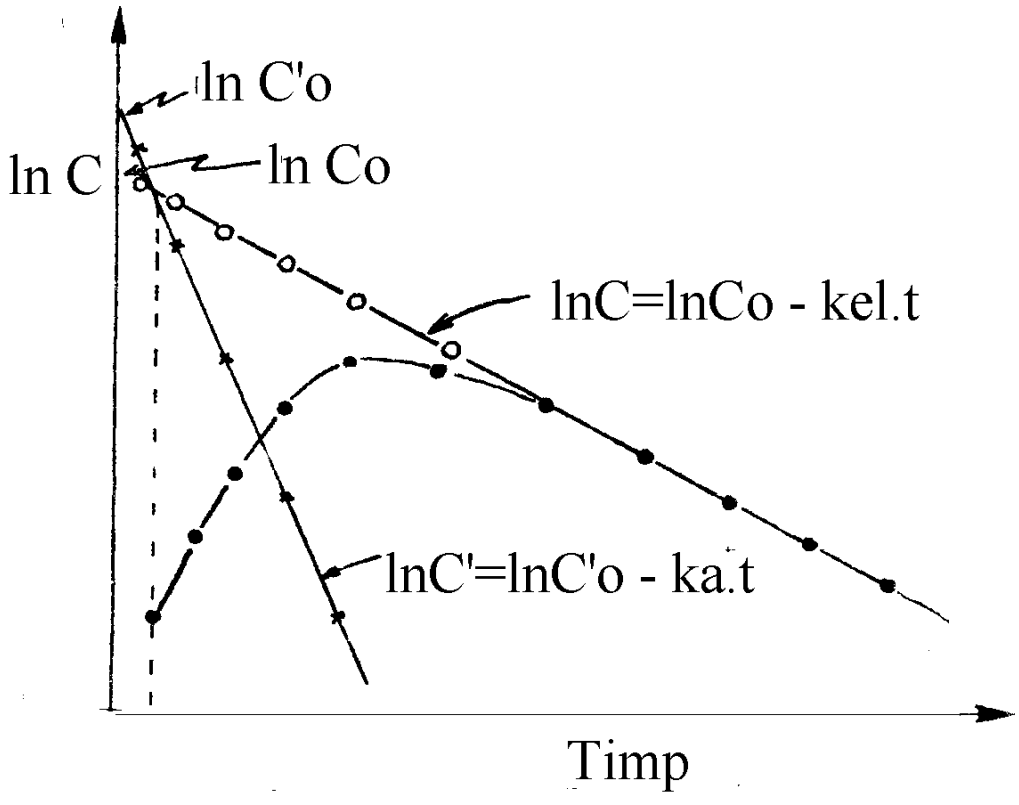


Fig. 3.10 Metoda rezidualelor

Această metodă de obţinere a constantei de viteză a absorbţiei se numeşte şi metoda rezidualelor (a diferenţelor). Metoda rezidualelor, C' –Ct exprimă cantitatea de substanţă medicamentoasă rămasă la locul de absorbţie. În acest fel se poate determina din profilul concentraţiilor plasmatice, evoluţia concentraţiilor la locul de administrare şi absorbţie, în care practic nu putem determina cantitativ substanţa medicamentoasă care a mai rămas să se absoarbă.

3.2.2.4.Determinarea constantei de viteză a absorbţiei din gradul de absorbţie

Un alt procedeu pentru calcularea valorii constantei de viteză a absorbţiei se bazează pe gradul de absorbţie al substanţei medicamentoase (metoda Wagner–Nelson).

Dacă se măasoară cantitatea de substanţă medicamentoasă At care se absoarbe la diferite perioade de timp după administrarea dozei pe cale extravasculară şi se reprezintă grafic în funcţie de timp,t, se obţine o curbă crescătoare care atinge valoarea maximă atunci cînd absorbţia este completă, A_∞ (fig.3.11)

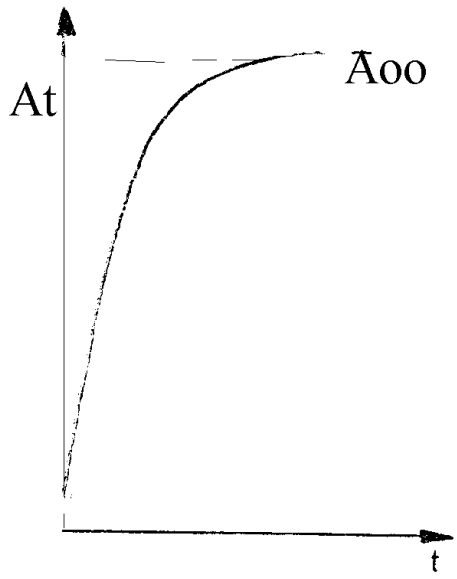


Fig.3.11Schema cantităţii cumulative de substanţă medicamentoasă absorbită după administrarea unei doze unice pe cale extravasculară

Din cantitatea A de substanţă medicamentoasă existentă la locul de absorbţie (egală cu doza administrată) pătrunde în circulaţia generală o cantitate At la diferite perioade de timp, valoarea să creşte şi tinde asimptotic către A_∞ care este cantitatea maximă care se va absorbi.

$$At = C + kel\int_{o}^{t} C.dt$$

$$A_{\infty} = k_{el} \int_{o}^{\infty} C.dt$$

$$A_t = A_{\infty}(1 - e^{-k_a.t})$$

Pentru liniarizare se scad ambii termeni din A_{∞}

$$A_{\infty} - A_t = A_{\infty} - A_{\infty} + A_{\infty}.e^{-kat}$$

$$\ln(A_{\infty} - A_t) = \ln A_{\infty} - k_a.t$$

Reprezentarea grafică a $\ln(A_{\infty} - A_t)$ în funcţie de t va da o dreaptă din panta căreia se află valoarea lui ka. Sau matematic,

$$k_a = (1/t) \cdot \ln (A_{\infty} / (A_{\infty} - A_t))$$

Determinarea valorii constantei de viteza a absorbtiei are importanta pentru cunoasterea vitezei de absorbtiea substantei medicamentoase dupa administrarea extravasculara a medicamentelor.

Unele din lucrarile experimentale ale autorului se refera la determinarea farmacocineticii unor substante medicamentoase (7-53).

BIBLIOGRAFIE

1.Leucuţa S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica. Editura Dacia, Cluj–Napoca, 1981
2.Gibaldi M., Perrier D.: Pharmacokinetics. M.Dekker,Inc., New York, 1975
3.Notari R.E.: Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2-nd ed., M.Dekker Inc., New York, 1975
4.Pla Delfina J.M., Del Pozo A.: Manual de iniciacion a la Biofarmacia, Farmacocinetica aplicada, Ed.Romargraf, Barcelona, 1974
5.Wagner J.G.: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intell.Pub., Hamilton, Illinois, 1971
6.Ritschel W.A.: Handbook of basic pharmacokinetics. Drug Intell.Pub., Hamilton, 1975
7.Leucuta S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica fenobarbitalului. Clujul Medical, 51, 150-154, 1978
8. Leucuta S.E., Pop R.D.,Kory M., Bohm B., Melian E.: Farmacocinetica litiului administrat în doze repetate sub forma de monoglutamat de litiu la ciine. Clujul Medical, 51, 347-351,1978
9.Leucuta S.E.:Formularea medicamentelor, implicatii farmacocinetice. Practica farmaceutica, Cda 18, nr.1,35-44,1979
10. Leucuta S.E.: Preocupari şi perspective în farmacia clinica. Practica farmaceutica, C-da 5287, 29-38, 1978

11.Leucuta S.E., Pop R.D.,Kory M., Bohm B., Melian E.: Farmacocinetica litiului administrat în doze repetate sub forma de monoglutamat de litiu la ciine. Clujul Medical, 51, 347-351,1978
12. Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Sirbu A., Bohm B.: Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite sorturi de comprimate dupa administrarea unei doze unice la om. Farmacia, 28, 143-150,1980

13Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Sirbu A., Bohm B.:Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite formulari de comprimate dupa administrarea unor doze repetate la om. Farmacia, 28, 151-158,1980
14.Leucuta S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica în faza I a cercetarii terapeutice a noilor substante medicamentoase. Viata Medicala, 27, 531-538, 1980
15.Leucuta S.E.: Farmacocinetica antibioticelor, aplicatii clinice. Medicina Interna, 33,207-214,1981
16.Leucuta S.E., Pop R.D., Kory M., Toader S., Metes S., Melian E.: Farmacocinetica litiului la sobolani şi ciini. Clujul Medical, 54, 136-139,1981
17.Leucuta S.E., Pop R.D., Stefani-Thiess T., Topala A.: Farmacocinetica aspirinei stabilita in vitro cu ajutorul unui model farmacocinetic monocompartimentat. Farmacia, 29,167-172,1981
18.Pop R.D., Leucuta S.E., Toader S., Kory M.: Pharmacokinetic interations of lithium with caffeine and magnesium after single and multiple doss în rats. 1-r Congres Eur.Biopharmacie,Pharmacocinetique, Paris, Avr.1981, Proceedings, 550554, J.M.Aiache, J.Hirtz (eds).Ed.Tech.Doc.,Paris, 1981
19. Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Domuţa M.,Gabor S.: Correlation between the kinetics of plasma, erythrocyte and saliva levels of lithium. 4th Symp. On Lithium and Other Trace Elements, July 4-7, 1983, Jena, în "Lithum", M.Anke,W.Baumann, H. Braunlich (eds), K.Marx Universitat Leipzig,F.Schiller Universitat Jena, 1983, p.117-126
20.Leucuta S.E., Pop R.D., Domuta M., Barna D., Bohm B.: Pharmacokinetic of lithium administered în a single intravenous and oral dose to human subjects. . 4th Symp. On Lithium and Other Trace Elements, July 4-7, 1983, Jena,"Lithum", M.Anke,W.Baumann, H. Braunlich (eds), K.Marx Universitat Leipzig, F.Schiller Universitat Jena, 1983, p.256-263
21.Pop R.D., Leucuta S.E., Domuta M., Fodoreanu L., Barna D., Kovats A., Gabor S.: Use of individual pharmacokinetic parameters în the establishment of the lithium dosing regimens în humans. . 4th Symp. On Lithium and Other Trace Elements, July 4-7, 1983, Jna, în "Lithum", M.Anke,W.Baumann, H. Braunlich (eds), K.Marx Universitat Leipzig, F.Schiller Universitat Jena, 1983, p.264-270
22.Leucuta S.E.,Pop R.D., Fodoreanu L.: Farmacocinetica medicamentelor benzodiazepinice romanesti şi importanta acesteia în terapia clinica. Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie, 28, nr.2, 1983
23.Pop R.D., Leucuta S.E., Cardan E.: Farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos în doza unica şi doze repetate la subiecti umani. Farmacia, 33, 1-6,1985
24. Almasu I., Leucuta S.E.: Farmacocinetica fenitoinei în functie de preparat: capsule, comprimate industriale, comprimate experimentale. Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie, 31, 283-294,1985
25.Leucuta S.E., Domsa Bologa L.: Studiu farmacocinetic şi clinic privind actiunea metronidazolului administrat pe cale rectala. Obstetrica şi Ginecologie, 35, 275-280, 1987

26.Perju A., Leucuta S.E., Surcel V.: Farmacocinetica metiltestosteronei administrata sub forma de comprimate în doza unica intravaginal şi evcaluarea clinica în unele afectiuni ginecologice şi senologice. Obstetrica şi Ginecologie, 35, 67-75, 1987
27.Leucuta S.E., Blaga S., Vlaicu R.: Evaluarea farmacocinetica a efectului farmacodinamic al digoxinei dupa administrarea unei doze unice intravenos la voluntari sanatosi. Medicina Interna, 39, 141-150, 1987
28.Leucuta S.E., Zdrenghea D., Porutiu D., Stancioiu N.: Farmacocinetica chinidinei dupa administrarea unor doze unice intravenos şi a unor doze repetate pe cale orala la subiecti umani.Medicina Interna, 39, 253-258, 1987
29.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D.: Influenta administrarii metronidazolului sub forma de microsfere de gelatina asupra farmacocineticii pulmonare a unei doze unice intravenoase la sobolani. Farmacia, 35, 119-126,1987
30.Ghiran D., Leucuta S.E., Postescu I.D.: Cercetari farmacocinetice şi de preformulare asupra unor precursori bioreversibili ai metronidazolului. Farmacia, 35, 225-233,1987
31.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Porutiu D.: Studiul farmacocinetic al adriamicinei în ser, plamini şi inima, dupa administrarea unei doze unice intravenos la sobolani, sub forma d microsfere de albumina. Oncologia, 26, 41-50, 1987
32.Leucuta S.E.: relatii cantitative intre structura, farmacocinetica şi actiuna farmacologica a unor benzodiazepine. Clujul Medical, 60, 333-339,1987
33.Leucuta S.E., Risca R., Daicoviciu D., Porutiu D.: Albumin microspheres as a drug delivery system for epirubicin: pharmaceutical, pharmacokinetic and biological aspects. Int.J.Pharm., 41, 213-217, 1988
34.Leucuta S.E.: The kinetics of nifdipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics în man. Pharmazie, 43,845-848, 1988
35.Nanulescu M., Leucuta S.E., Asad S., Szabo P., Bucerzan C., Kiss E.: Farmacocinetica digoxinei la sugari dupa administrarea unor doze unice pe cale intravenoasa şi orala. Clujul Medical, 62, 117-122, 1989
36.Leucuta S.E.: Controlled-release of nifedipine from gelatin microspheres and microcapsules: in vitro kinetics and pharmacokinetics în man. J.Microencapsulation, 7, 209-217, 1990
37.Leucuta S.E., Kory M., Toader S., Fagarasan E.: Farmacocinetica diazepamului, nitrazepamului,clordiazepoxidului şi oxazepamului dupa administrarea unor doze unice intravenos la ciini. Clujul Medical, 63, 257-262, 1990
38.Leucuta S.E., Kory M., Toader S., Fagarasan E.: Influenta tratamentului cu doze repetate de fenobarbital asupra farmacocineticii unor benzodiazepine administrate la ciine în doza unica pe cale orala. Clujul Medical, 44, 65-69, 1991
39.Loghin F., Olinic A., Leucuta S.E.: The effect of lithium excess on the pharmacokinetics of the ion and on some biochemical and histological parameters în rats. Animal Hygiene Dept., Faculty of Animal Sciences Wousone Agricultural University, Conference 13-14 Sept.1995, Warszawa, Proceedings, p. 113-121
40.Leucuta S.E., Gherman Caprioara M., Manasia M., Bugnariu S.: Farmacocinetica nifedipinei la bolnavi cu insuficienta renala cronica. Terapeutica, 2, 48-51, 1995
41.Leucuta S.E., Rus V., Bolosiu H., Mocan A., Polinicencu C., Bojita M.: Farmacocinetica diclofenacului sodic administrat în doza unica pe cale intravenoasa şi orala sub forma de solutie injectabila experimentala. Farmacia, 43, 43-50, 1996
42.Leucuta S.E.: Parametrii farmacocinetici în practica medicala.Medicina Moderna, 3, 36-39,1996
43.Leucuta S.E., Cardan E., Trif I., Porutiu D., Bojita M., Polinicencu C.: Farmacocinetica trimetoprimului şi sulfametoxazolului dupa administrarea unei doze

unice intravenos la voluntari, dintr-o solutie perfuzabila experimentala. Farmacia, 43, 53-58, 1996
44.Miron M., Leucuta S.E.: Determinarea farmacocineticii unor antibiotice orale incorporate în microsfere de gelatina, dupa administrare la iepuri. Clujul Medical, 45, 472-476, 1997
45.Loghin F., Fodoreanu L., Leucuta S.E.: Stabilirea regimului de administrare a sarurilor de litiu prin metode farmacocinetice şi statistice. Clujul Medical, 45,42-647, 1997
46.Leucuta S.E., Popovici M., Toader S., Rusu A., Porutiu D.: Farmacocinetica acidului retinoic administrat sub forma de lipozomi în doza unica pe cale intravenoasa la sobolani. Clujul Medical, 45, 648-510, 1997
48.Pop C., Leucuta S.E., Capalneanu R., Mocan A.: Farmacocinetica şi efectul farmacodinamic al nifedipinei dupa administrarea pe cale orala a unor produse cu cedare imediata şi prelungita. Clujul Medical, 46,101-108, 1998
49.Miron M.,Leucuta S.E.: Farmacocinetica amoxicilinei din comprimate cu cedare sustinuta cu matrita hidrofila. Clujul Medical, 46, 533-539, 1998
50.Achim M., Risca R., Postescu I.D., Leucuta S.E.: Pharmacokinetics of tissue distribution of epirubicin-loaded liposomes and nanoparticles în rats. 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/APV, Paris, 1998,Proceedings, 673-674
51.Leucuta S.E.: The impact of the pharmacokinetics on pharmaceutical technology. Farmacia, 47, 5-14, 1999
52.Leucuta S.E., Postescu I.D., Achim M., Neamtu S., Suciu S., Coznarovici R., Mihuţ E., tTatomir C., Gyorfi Z.A.: Farmacocinetica unor citostatice antraciclinice administrate prin perfuzare intravenoasa la copii cu tumori maligne. Clujul Medical, 47, 459-464, 2000
53.Leucuta S.E., Daicoviciu D., Tatomir C., Namtu S., Coznarovici R., Mihut E.: Pharmacokinetics of methotrexate following infusions în children with leukemia and lymphoma. Terapeuitica,Farmacologie şi Toxicologie Clinica, 4, 98-101, 2000

3.3.MODELUL FARMACOCINETIC DESCHIS BICOMPARTIMENTAT

In modelul farmacocinetic deschis bicompartimentat se presupune că organismul este alcătuit din două compartimente: unul numit central şi altul numit periferic sau tisular. Această împărţire nu se referă la entităţi anatomice specifice. Noţiunea de compartiment în farmacocinetică se referă la un volum virtual în care substanţa medicamentoasă se distribuie omogen.

în cazul modelului bicompartimentat distribuţia substanţei medicamentoase între cele două compartimente se face cu viteze caracterizate prin constante de viteză de distribuţie, diferite. O anumită grupare de organe ar fi parţial posibilă, în sensul reunirii în compartimentul central a unor organe bogat vascularizate (sîngele, inima, plămînii, ficatul,rinichii,etc) în care distribuţia substanţei medicamentoase injectate rapid intravenos s–ar putea accepta că se realizează imediat şi omogen, iar în compartimentul periferic s–ar putea considera organe cu o perfuzare sanguină mai redusă (muşchi, piele, ţesut adipos, oase, etc) în care substanţa medicamentoasă provenind din compartimentul central se distribuie omogen, dar cu o viteză mai mică.

Volumul aparent de distribuţie al celor două compartimente depinde de caracteristicile perfuzării sanguine, de capacitatea substanţei de a pătrunde din circulaţia sanguină şi de afinitatea substanţei medicamentoase faţă de aceste ţesuturi.

O schemă a unui model farmacocinetic bicompartimentat este redată în fig.3.12

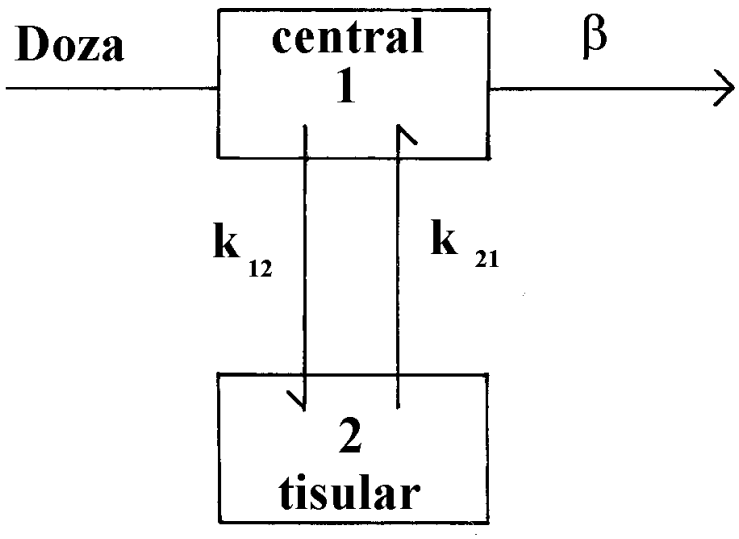


Fig.3.12 Schema unui model farmacocinetic deschis bicompartimentat

Evoluţia concentraţiilor medicamentoase în modelul farmacocinetic bicompartimentat este ilustrată în fig.3.13

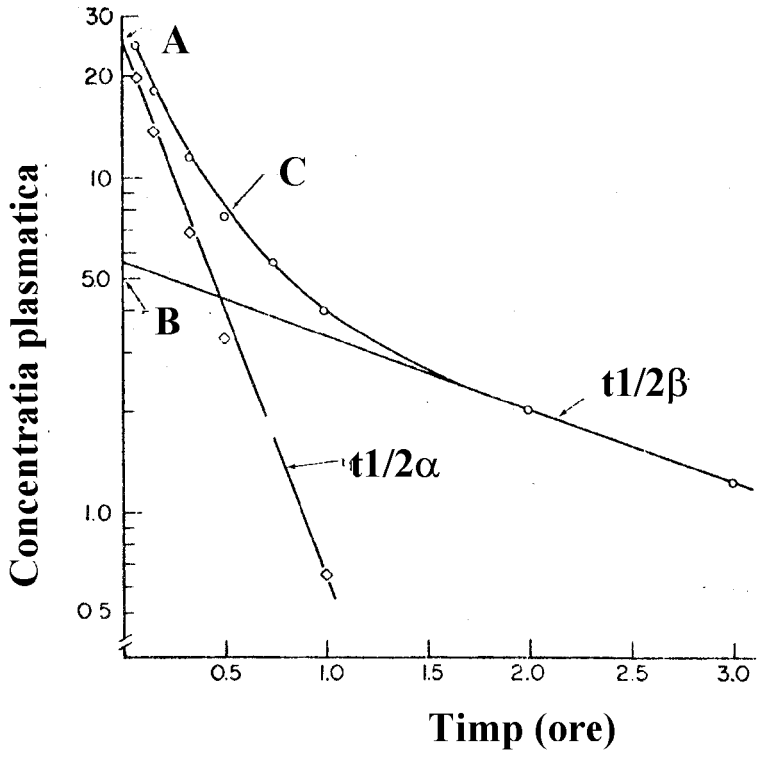


Fig.3.13 Profilul concentraţiilor medicamentoase în modelul farmacocinetic bicompartimentat (grafic semilogaritmic)

Se poate observa, mai ales în graficul semilogaritmic, o porţiune iniţială în care concentraţia substanţei medicamentoase scade rapid (porţiunea concavă), urmată de o a două porţiune, terminală (dreaptă) cu o pantă mai mică, în care concentraţia scade mai lent. Prima porţiune este rezultatul distribuirii substanţei medicamentoase între compartimente, concomtent cu eliminarea să din organism, eliminare care are loc din compartimentul central (excreţie urinară şi/sau metabolizare). Porţiunea terminală, dreaptă, reprezintă procesul eliminării după ce s–a atins echilibrul între cele două compartimente. Procesul global al eliminării din organism este suma celor două procese amintite.

Dacă se extrapolează la ordonată porţiunea terminală, (intercept Bo) ecuaţia acestei drepte în cinetica de ordinul întîi va fi:

$$\ln B = -bt + \ln Bo \qquad \text{(ec.1)}$$

care corespunde ecuaţiei exponenţiale:

$$B = Bo.e^{-bt} \qquad \text{(ec.2)}$$

în care B este concentraţia plasmatică la orice timp, Bo este concentraţia la timpul zero, iar b este constanta mixtă de viteză a distribuţiei şi eliminării.

Prin prelucrarea curbei prin metoda rezidualelor, descrisă la modelul monocompaetimental cu administrare extravasculară, se obţine o nouă dreaptă, prin efectuarea diferenţei între concentraţiile experimentale şi concentraţiile de pe prelungirea porţiunii terminale la ordonată, la aceiaşi timpi şi logaritmarea acestor difrenţe (metoda rezidualelor, descrisă la modelul farmacocinetic monocompartimentat, administrare extravasculară). Interceptul acestei noi drepte la ordonată are o valoare mai mică decît părecedentul (Ao < Bo). Ecuaţia acestei noi drepte este:

$$\ln A = -at + \ln Ao \qquad \text{(ec.3)}$$

care corespunde ecuaţiei exponenţiale:

$$A = Ao.e^{-at} \qquad \text{(ec.4)}$$

în care A este concentraţia la orice timp care depăşeşte nivelul atins la echiliobru în compartimentul central, Ao este concentraţia la timpul zero iar a este o constantă mixtă de viteză, de distribuţie şi eliminare.

Expresia care redă evoluţia concentraţiei substanţei medicamentose la orice timp în modelul farmacocinetic bicomparetimentat, este dată de suma celor două exponenţiale:

$$C = Ao.e^{-at} + B.e^{-bt} \qquad \text{(ec.5)}$$

In momentul în care exponenţiala care redă evoluţia substanţei medicamentoase pînă la instalarea echilibrului de distribuţie între compartimente, devine egală cu zero, eliminarea substnţei medicamentoase este descrisă de funcţia monoexponenţială caracterizată prin constanta de viteză b.

Rezultă că:

$$Co = Ao + Bo \qquad \text{(ec.6)}$$

Constantele de viteză mixte se pot calcula din ec.1 şi ec.3:

$$b = 1/t \; . \; \ln Bo / B \qquad \text{(ec.7)}$$

$$a = 1/t \; . \; \ln Ao/A \qquad \text{(ec.8)}$$

Aceste constante mixte sau hibride depind de valorile constantelor de distribuţie k12, k21 şi de eliminare din compartimentul central, Kel (notată uneori prin k13). Constantele mixte de viteză se referă deci la procesele de distribuţie şi eliminare, ansamblu numit şi dispoziţia substanţei medicamentoase în organism.

$a + b = k_{12} + k_{21} + k_{13}$ (ec.9)

Valoarea constantelor adevărate de viteză se poate determina din valorile lui a, b, Ao şi Bo.

Existenţa în modelul farmacocinetic bicompartimentat a celor două procese exponenţiale, aduce după sine două noţiuni de timp de înjumatăţire biologică: timpul de înjumatăţire al fazei a (al procesului de distribuţie concomitent cu eliminarea) şi timpul de înjumatăţire al fazei b, terminale, care redă adevăratul timp de înjumatăţire biologică (cu semnificaţia lui kel în modelul monocompartimentat):

$t_{a1/2} = 0{,}693 / a$ şi $t_{b1/2} = 0{,}693 / b$ (ec.10 şi ec.11)

Pentru calcularea valorii constantelor reale de viteză, k12, k21, k13, corespunzătoare distribuţiei din compartimentul central (1) în cel periferic (2), al revenirii din compartimentul periferic (2) în cel central (1), respectiv al eliminării din compartimentul central (1) se ţine seama că gradul de dispariţie al substanţei este proporţional cu concentraţia: k12.C ; k21.P ; k13.C

Viteza globală va fi:

$dC/dt = -k12.C - k13.C + k21.P$ (ec.12)

$dC/dt = -(k12 + k13) + k21.P$ (ec.13)

unde C şi P sunt concentraţiile în compartimentul central respectiv periferic.

S–a arătat a concentraţiei în compartimentul central este (ec.5):

$C = Ao.e^{-at} + B.e^{-bt}$

Prin integrarea ec.13 se află:

$a + b = k12 + k21 + k13$ (ec.14)

$a.b = k13 . k21$ (ec.15)

$Co / k13 = Ao/a + Bo/b$ (ec.16)

pe baza cărora se pot afla valorile constantelor de viteză:

$k13 = (Co.a.b) / (Ao.b + Bo.a)$
(ec.17)

care înlocuit în ec.15 dă:

$k21 = (Ao.b + Bo.a) / Co$ (ec.18)

iar substituind în ec. 9 valorile găsite:

$k12 = (Ao.Bo).(a–b)^2 \ / Co.(Ao.b + Bo.a)$ (ec.19)

Este posibil şi procedeul invers adică să se calculeze valorile constantelor mixte de viteză, a şi b cu ajutorul constantelor adevărate de viteză, k12; k21 şi k13.

$a = [(k12 + k21 + k13) + \sqrt{(k12 + k21 + k13)^2 – 4\ k21.k13}] / 2$ (ec.20)

$b = [(k12 + k21 + k13) – \sqrt{(k12 + k21 + k13)^2 – 4\ k21.k13}] / 2$ (ec.21)

Se pot scrie acum şi:

$k21 = (Ab + Ba)/ (A + B) = a.b / k13$
(ec.22)

$k13 = ab / k21 = (A + B) / (A/a + B/b)$ (ec.23)

$k21 = a + b – k21 – k13$ (ec.24)

Modelul farmacocinetic bicompartimentat aduce unele definiţii particulare şi pentru volumul de distribuţie Vd.

Volumul de distribuţie este un volum aparent, fiind o constantă de proporţionalitate între cantitatea din organism a substanţei medicamentoa se şi concentraţia să plasmatică la un timp dat.
In modelul ffarmacocinetic bicompartimentat se pot folosi următoarele definiţii:

Volumul de distribuţie extrapolat: $Vd\ ex = D / Bo$ (ec.25)

Volumul de distribuţie în funcţie de arie: $Vd\ aria = D / b\ .\ ASC$ (ec.26)

unde ASC este aria d sub curba concentraţiilor medicamentoase plasmatice în funcţie de timp

Volumul de distribuţie în faza beta: $Vdb = V1\ .\ k13 / b$ (ec.27)

unde V1 este volumul compatimentului central $V1 = Qo / A+B$ (ec.28)
unde Qo este = Doza

Volumul de distribuţie în starea de echilibru staţionar = Vdss

$Vdss = V1\ (1 + k12/k21)$ (ec.29)

Din această ecuaţie se poate calcula volumul compartimentului, periferic:

$V2 = V1(k12/k21)$ (ec.30)

Intre aceste exprimări există unele diferenţe: Vdex > Vdaria > Vdss

După administrarea de doze repetate pe cale intravenoasă ecuaţiile pentru Cmin şi Cmax vor dobîndi următoarele forme:

$$Cmin = Ao(e^{-at}/(1-e^{-at})) + Bo\,(e^{-bt}/(1-e^{-bt})) \qquad \text{(ec.31)}$$

$$Cmax = Ao/(1-e^{-at}) + Bo/(1-e^{-bt}) \qquad \text{(ec.32)}$$

In cazul administrării extravasculare, Cmin şi Cmax au următoarele expresii:

$$Cmin = Co.ka[\,(k21-a)/(ka-a)(b-a)\,.\,e^{-at}/1-e^{-at} + (k21-b)/(ka-b)(ab)\,.\,e^{-bt}/(1-e^{-bt}) + (k21-ka)/(ka-a)(ka-b)\,.\,e^{-ka.t}/(1-e^{-ka.t})] \qquad \text{(ec.33)}$$

$$Cmax = Co.ka[\,(k21-a)/(ka-a)(b-a)\,.\,e^{-aTmax}/1-e^{-at} + (k21-b)/(ka-b)(ab)\,.\,e^{-bTmax}/(1-e^{-bt}) + (k21-ka)/(ka-a)(ka-b)\,.\,e^{-ka.Tmax}/(1-e^{-ka.t})] \qquad \text{(e.34)}$$

In ceea ce priveşte relaţia dintre doza de atac D^x şi doza de menbţinere,D, în modelul bicompartimentat relaţia este:

$$D^x / D = [(1 + (k12/k21)]/k13\,.t = 1/bt \qquad \text{(ec.35)}$$

In cazul administrării medicamentului prin perfuzare cu viteză constantă (ko) concentraţia plasmatică în starea stationară este:

$$Css = ko / Vdaria\,.\,b \qquad \text{(ec.36)}$$

iar doza de atac:

$$D^x = Css.\,Vd\ aria = ko/b \qquad \text{(ec.37)}$$

iar doza perfuzată în continuare va fi $ko = Css\,.\,Vd\ aria\,.\,b$

Există şi situaţii în care valorile experimentale ale concentraţiilor medicamentoase plasmatice pot fi descrise mai bine cu ajutorul unui model farmacocinetic tricompartimentat. În acest cazdistribuţia substanţei din compartmentul central se face într–un compartiment tisular superficial şi un alt compartiment tisular mai profund.

Ecuaţiile care descriu farmacocinetica şi expresia parametrilor farlacocinetici este mai complexă.

Dificultatea calculării unor parametri farmacocinetici este depăşită astăzi de folosirea calculatoarelor, pentru care există programe specifice. În acest fel farmaccocinetica s–a dezvoltat extrem de mult odată cu utilizarea calculatoarelor, iar atît farmacocinetica fundamentală cît şi farmacocinetica clinică, beneficiază de aportul lor, ceea ce le face domenii ale ştiinţelor medicale şi farmaceutice relativ uşor abordabile, precum şi cu aplicabilitate practică în terapia medicamentoasă clinică.

BIBLIOGRAFIE

1.Leucuţa S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica. Editura Dacia, Cluj–Napoca, 1981
2.Gibaldi M., Perrier D.: Pharmacokinetics. M.Dekker,Inc., New York, 1975
3.Notari R.E.: Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2-nd ed., M.Dekker Inc., New York, 1975
4.Pla Delfina J.M., Del Pozo A.: Manual de iniciacion a la Biofarmacia, Farmacocinetica aplicada, Ed.Romargraf, Barcelona, 1974
5.Wagner J.G.: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intell.Pub., Hamilton, Illinois, 1971
6.Ritschel W.A.: Handbook of basic pharmacokinetics. Drug Intell.Pub., Hamilton, 1975

3.4.FARMACOCINETICA DOZELOR REPETATE

Unele substanţe medicamentoase se administrează sub formă de diferite produse medicamentoase, în doză unică (hipnotice, bronhodilatatoare, analgezice, antiemetice, etc). Dar mai frecvent medicamentele se administrează repetat. Acesta este cazul multor stări de boală cronice care necesită un tratament de durată.

In medicaţia cu doze repetate se administrează o doză terapeutică la intervale egale de timp(exemplu, tot la 6 ore). În acest caz, concentraţia maximă după administrarea celei de a două doze, precum şi după dozele succesive, va fi mai mare decît concentraţia maximă după prima doză, iar substanţa medicamentoasă se acumulează în organism comparativ cu prima doză. Dar în aceste condiţii acumularea se face cu o viteză tot mai mică, pînă la atingerea stării de echilibru staţionar realizat după administrarea unui anumit număr de doze. în starea staţionară concentraţia plasmatică în orice moment al unui interval de dozare este aceeaşi. Viteza şi mărimea acumulării depind de mărimea intervalului dintre doze şi de timpul de înjumataţire biologică al substanţei medicamentoase.

In medicaţia cu doze repetate sau doze multiple, se urmăreşte realizarea în plasmă a unei concentraţii medicamentoase superioară concentraţiei minime eficiente (CME) ale acelei substanţe, dar inferioară concentraţiei toxice (Ctox) sau a concentraţiei maxime admisibile (CMA). Un regim de dozare corespunzător al medicamentului, care să realizeze concentraţii terapeutice pe o perioadă lungă de timp în care se fac administrările repetate, se poate realiza cu ajutorul farmacocineticii.

3.4.1. Medicatia cu doze repetate pe cale intravenoasă

In regimul de dozare cu doze repetate se folosesc cîţiva parametri importanţi legaţi de medicaţie, adică de modul administrării medicamentului:
–doza terapeutică (D), sau doza de menţinere
–doza de atac sau de încărcare (D^x)

–intervalul de dozare (τ) intervalul de timp între două doze succesive
Se folosesc de asemenea şi parametri farmacocinetici importanţi:
–constanta de viteză a eliminării (kel)
–timpul de înjumataţire biologică ($t_{1/2}$)
–volumul de distribuţie (Vd)

In timpul medicaţiei se vor constata :
–concentraţia minimă, Cmin
–concentraţia maximă, Cmax
–concentraţia în starea staţionară, Css
–concentraţia asimptotică medie, C barat

In fig.3.15 se redă o curbă a concentraţiilor medicamentoase plasmatice după injectarea intravenoasă a unor doze egale de medicament, la intervale egale de timp

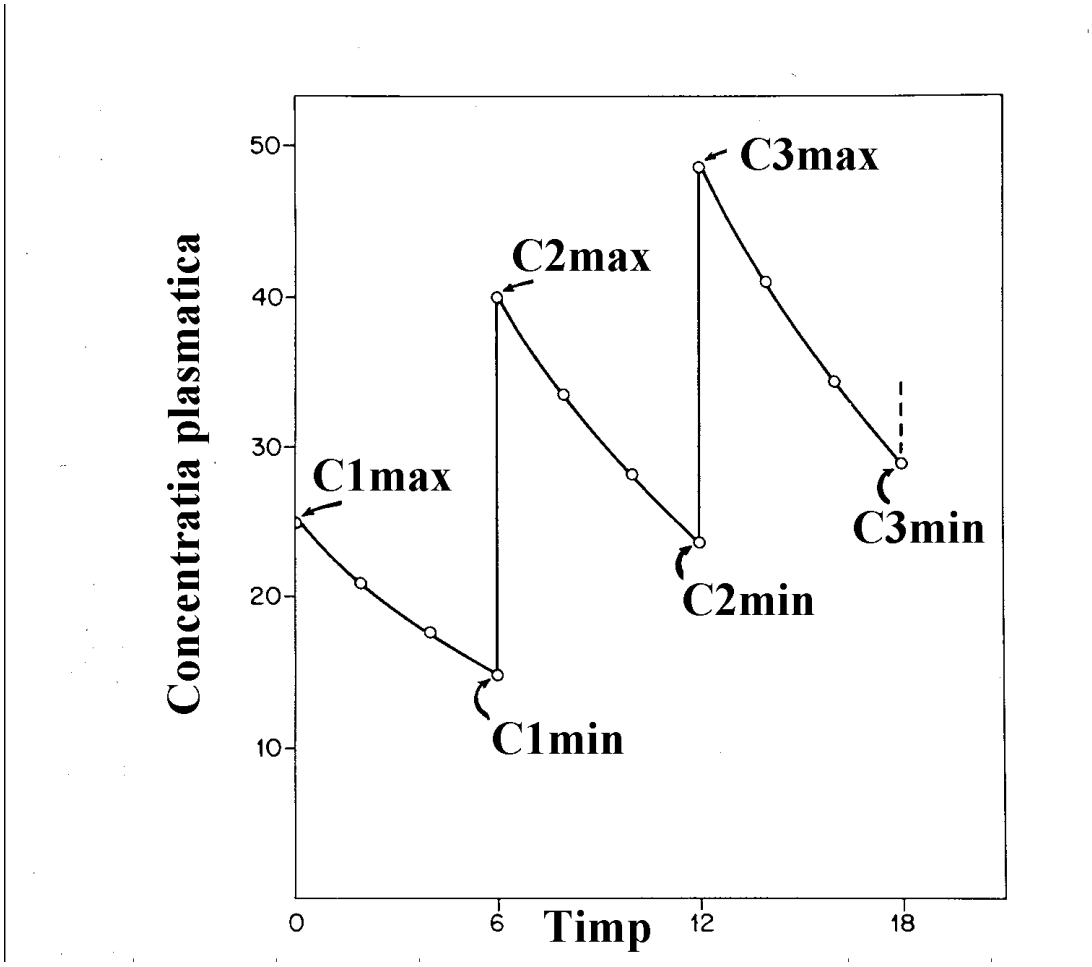


Fig.3.15 Curba concentraţiilor medicamentoase plasmatice după administrarea repetată a unui medicament la intervale egale de timp, în modelul farmacocinetic monocompartimentat

Se constată o acumulare a substanţei medicamentoase a cărei nivel plasmatic creşte în primele intervale de dozare, pînă la realizarea stării de echilibru staţionar, dar realizat prin fluctuaţii între o concentraţie maximă Cmax şi o concentraţie minimă Cmin, după care aceste fluctuaţii se menţin într–un domeniu constant de concentraţii. Scopul medicaţiei cu doze repetate este ca nivelul concentraţiilor în starea staţionară să se situeze în interiorul domeniului terapeutic, adică între CME şi CMA.

După administrarea unei cantităţi de substanţă medicamentoasă Q (egală cu doza, D), pe cale intravenoasă, are loc scăderea nivelului său într–un interval de dozare, conform cineticii de ordinul înntîi:

$$Q = Qo.e^{-kel.\tau} = D.\ e^{-kel.\tau} \qquad \text{(ec.1)}$$

In acest moment se administrează o nouă doză, care se adaugă la cantitatea de substanţă medicamentoasă care a mai rămas în organism din prima doză, realizînd împreună cantitatea cea mai mare de substanţă medicamentoasă din organism, Qmax:

$$Q^2_{max} = D.e^{-kel.\tau} + D$$

La a treia administrare din prima doză a rămas şi mai pţin căci pentru ea au trecut două intervale de dozare, iar pentru a două doză a trecut un interval de dozare :

$$Q^3_{max} = \underbrace{D.e^{-kel.2\tau}}_{\text{doza 1}} + \underbrace{D.e^{-kel.\tau}}_{\text{doza 2}} + \underbrace{D}_{\text{doza 3}}$$

Pentru simplificarea redării se face următoarea notaţie: $e^{-kel.\tau} = p$

$$Q^3_{max} = D.p^2 + D.p + D = D\,(p^2 + p + 1)$$

După un număr de n doze :

$$Q^n_{max} = D\,(p^{n-1} + ...p + 1)$$

Paranteza reprezintă suma termenilor unei progresii geometrice şi se poate scrie:
$(1-p^n) / (1-p)$

Deci:

$$Q^n_{max} = D(1-p^n)/(1-p)$$

Exponenţiala $p = e^{-kel.\tau}$ are o valoare subunitară şi odată cu creşterea valorii lui n, p^n tinde către zero.

$$Q^\infty_{max} = D / (1-p) = D / 1-e^{-kel.\tau} \qquad \text{(ec.2)}$$

Trecem de la cantităţi la concentraţii prin împărţire cu Vd:

$$C^\infty_{max} = (D / Vd) \,.\, 1 / (1-e^{-kel.\tau}) \qquad \text{(ec.3)}$$

In mod similar se deduce relaţia care exprimă cantitatea minimă de substanţă medicamentoasă din organism, Cmin, adicdică cea dinaintea administrării unei noi doze:

$$Q^n_{min} = D.\, p\,(1-p^n) / (1-p) \qquad \text{(ec.4)}$$

$$Q^\infty_{min} = D.p / (1-p) = (D \,.\, e^{-kel.\tau})/(1-e^{-kel.\tau}) \qquad \text{(ec.5)}$$

Trecînd de la cantităţi la concentraţii:

$$C^\infty_{min} = (D / Vd)\,(e^{-kel.\tau} /(1-e^{-kel.\tau}) \qquad \text{(ec.6)}$$

S–a arătat care sunt parametrii care influenţează valoarea Cmax şi Cmin în starea staţionară după doze repetate. O problemă care interesează terapia medicamentoasă o reprezintă cunoaşterea mărimii fluctuaţiei între Cmax şi Cmin în starea staţionară, deoarece cu cît fluctuaţiile sunt mai mari, este posibil să crească apariţia şi intensitatea fenomenelor secundare determinate de valori prea mari sau prea mici ale substanţei medicamentoase în plasmă.

Fluctuaţia este dată de diferenţa între cantitatea maximă şi minimă în starea staţionară :

$Q^{\infty}max - Q^{\infty}min = D / (1–p) – (D.p) / (1–p) = D(1–p) / (1–p) = D$

Fluctuaţia depinde prin urmare de mărimea dozei administrate. Cu cît doza administrată este mai mică, fluctuaţia vor fi mai mică.

Un alt obiectiv de interes terapeutic îl constituie cunoaşterea intervalului de timp în care se atinge starea staţionară (platoul).

Pentru a afla acest lucru să determinăm fracţia din cantitatea de substanţă medicamentoasă existentă în platou, care se atinge după n administrări.

$f = Q^{n}max / Q^{\infty}max = [(D(1–p^{n})/(1–p)] / [D / (1–p)] = 1–p^{n}$

deci,

$1–f = p^{n}$
$1–f = e^{–kel.n.\tau}$
$\ln(1–f) = –kel.n.\tau$
$\ln(1–f) = –n.\tau \, . \, 0,693/t_{1/2}$

Timpul necesar pentru a atinge fracţia din platou:

$n\tau = (– 1/0,693).t_{1/2} \, . \ln (1–f)$ (ec.7)

Pentru f = 90% din cantitatea în platou (f=0,9) se află:

$–1/0,693 \, . \, t_{1/2}. \ln(0,1) = 3,3 \, t_{1/2}$; iar pentru f=99% acest timp este de $6,6 \, t_{1/2}$.

3.4.2.Medicatia cu doze repetate prin administrare extravasculara

Cele mai multe medicamente destinate unui tratament cronic se administrează pe cale extravasculară şi îndeosebi per os (oral). Evoluţia concentraţiilor medicamentoase plasmatice după n administrări se poate deduce din ecuaţiile precedente care se folosesc după administrare orală în doză unică (ecuaţia Bateman) şi după administrare repetată pe cale i.v. În acest fel se obţine:

$C^{\infty}_{max} = FD/Vd\ (ka/ka–kel).\ [(e^{–kel.T}max)/(1–kel.\tau)] – [–ka.T_{max}/(1–ka.\tau)]$ (ec.8)

$Tmax = (1/ka–kel\ ) .\ ln\ (ka/kel)\ .(1– e^{–kel.\tau})/(1–e^{–ka.\tau})$ (ec.9)

$C^{\infty}_{min} = FD/Vd\ .\ (ka/(ka–kel)\ .\ [(e^{–kel.\tau})/(1–kel.\tau)] – [–ka.\tau/(1–ka.\tau)]$
(ec.10)

Ecuaţiile redate mai sus se caracterizează prin existenţa a două constante de viteză, ka şi kel, spre deosebire de administrarea intravasculară în care există doar kel.

După administrarea de doze repetate pe cale orală la intervale egale de timp concentraţia plasmatică ajunge în starea staţionară, după o perioadă de timp egală cu 5–6 $t_{1/2}$ şi prezintă fluctuaţii între Cmax şi Cmin, situate deasupra şi dedesubtul unei concentraţii medii Css. Diferenţa faţă de profilul obţinut printr–o medicaţie asemănătoare dar pe cale intravasculară constă în faptul că după administrarea dozei are loc o creştere treptată a concentraţiei pînă la Cmax, după care scade, la Cmin, cînd o nouă doză repetă profilul de acumulare, dar peste nivelul medicamentos care a rămas în plasmă (fig. 3.16)

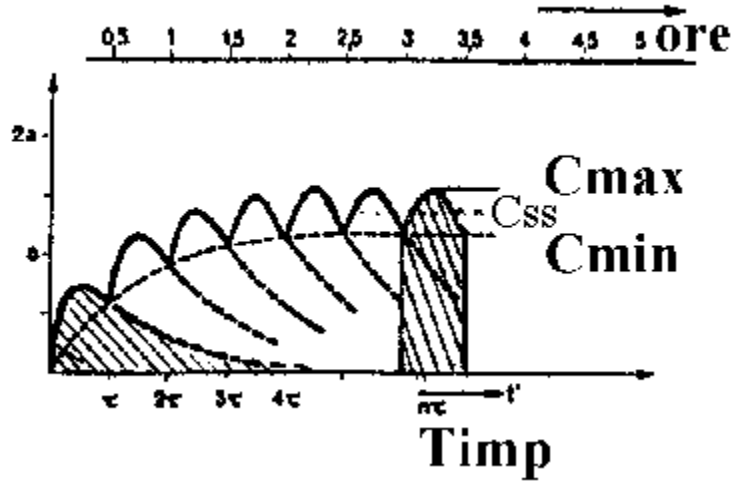


Fig.3.16 Curba concentraţiilor plasmatice ale unei substanţe medicamentoase administrată extravascular la intervale egale de timp

Concentraţia medie în starea stationară într–un interval de dozare este:

$$Css = \left(\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt\ \right) / \tau = (Co / kel\ ).\ 1/\tau \qquad \text{(ec.11)}$$

$$\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt\ =\ D / Vd.Kel.\tau \qquad \text{(ec.12)}$$

$$Css = (\int_0 C_{\infty}.dt) / \tau = \text{Aria de sub curbă} / \tau = D / Vd.kel \quad \text{(ec.13)}$$

$$Css = D / Vd.Kel.\tau \quad \text{(ec.14)}$$

Concentraţia în starea staţionară depinde de factori de medicaţie: doză şi intervalul de dozare, precum şi de parametrii farmacocinetici ai substanţei medicamentoase, Vd şi kel.

3.4.3.Calcularea factorului de acumulare

Plecînd de la ec.14 se poate scoate valoarea D :

$D=Css.Vd .kel . \tau$

$kel.\tau=D/Q$

$Q/D = / kel.\tau$

Cantitatea Q în starea staţionară este doza de atac D^x

$$D^x / D = (1/0,693) . (t_{1/2} /\tau) = 1,44 (t_{1/2} /\tau) \quad \text{(ec.15)}$$

Raportul de acumulare arată riscul potenţiual de acumulare al unei substanţe medicamentoase în medicaţia cu doze repetate. Dacă raportul de acumulare este 1 (atunci cînd t1/2 = τ), raportul de acumulare este mic (1,44) şi nu există pericol de acumulare semnificativă a substanţei medicamentoase în organism. Dimpotrivă, dacă intervalul de dozare este mic, raportul t1/2 cu τ devine mult mai mare, iar valori care se apropie de 10 arată pericol de toxicitate prin acumulare după doze repetate

3.4.4.Calcularea dozei de atac

Din ecuatia 15 se poate scoate valoarea dozei de atac, D^x :

$$D^x = 1,44.D.t_{1/2}/\tau \quad \text{(ec.16)}$$

Mărimea dozei e atac se poate calcula plecînd de la alte considerente. Necesitatea dozei de atac provine din faptul că unele substanţe medicamentoase au timp de injumataţire biologică mare, ceea ce face ca atingerea stării staţionare să se facă cu întîrziere (cca 5–6 t1/2). În acest caz se adminçstrează o doză de atac sau de încărcare, D^x, urmată apoi de doze de menţinere, D. Doza de încărcare trebuie să realizeze iîediat concentraţia terapeutică, dorită să se menţină în starea staţionară:

$C^1min = C^{\infty}min$

Inlocuind cu ecuaţiile corespunzătoare:

$C^1min=Co.e^{-kel.\tau} = Dx/Vd.e^{-kel\tau}$

$C^{\infty}min=Co.(e^{-kel.\tau})/(1-kel.\tau) = D/Vd \; . \; e^{-kel.\tau} \cdot (1/e^{-kel.\tau})$

După simplificări,

$Dx/D = 1 \; / \; 1-e^{-kel.\tau}$

$Dx = D \; / \; 1 - e^{-kel.\tau}$ (ec.17)

3.4.5.Importanţa dozei şi a intervalului de dozare

Importanţa dozei şi a intervalului de dozare asupra nivelurilor medicamentoase plasmatice este ilustrată în fig.3.17 şi fig.3.18

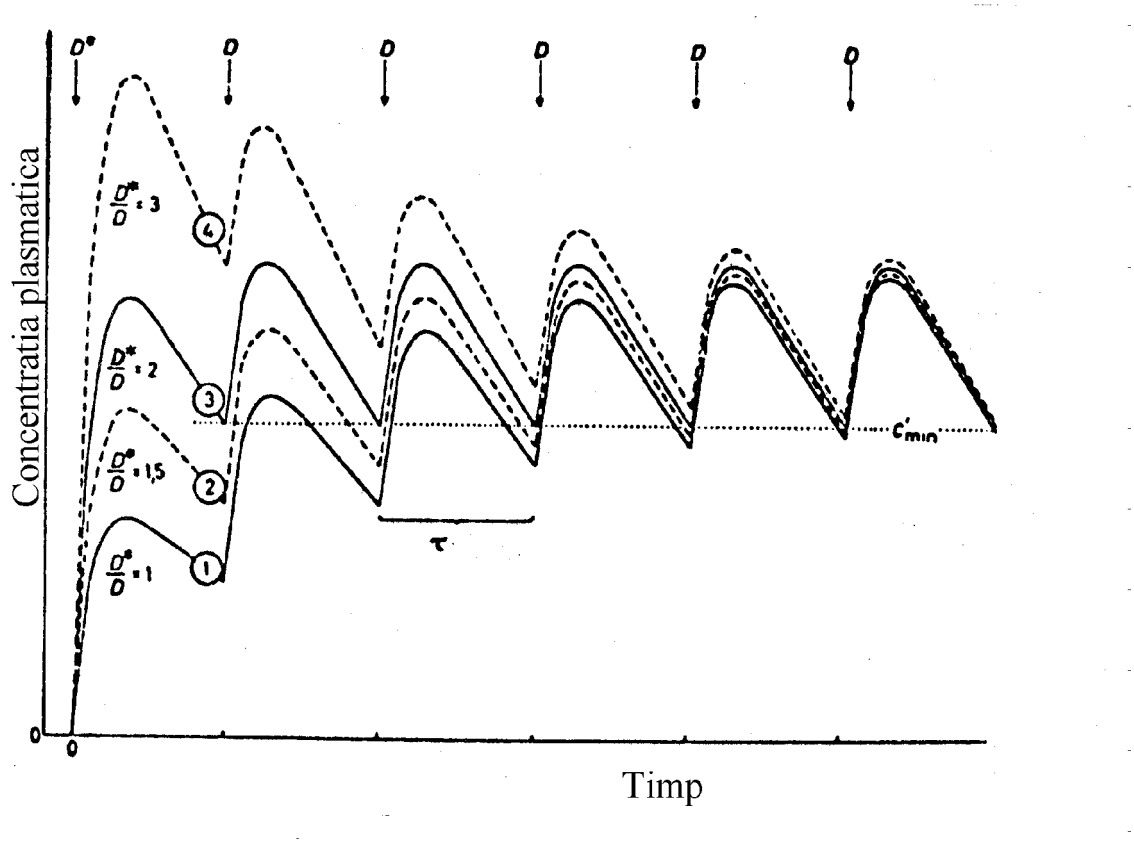


Fig.3.17 Curbele concentraţiilor plasmatice ale unui medicament administrat la intervale egale cu timpul de înjumataţire biologică, dar în diferite raporturi ale D^x/D

Se constată fluctuaţii cu atît mai mari cu cît doza de atac este mai mare decît cea de menţinere.

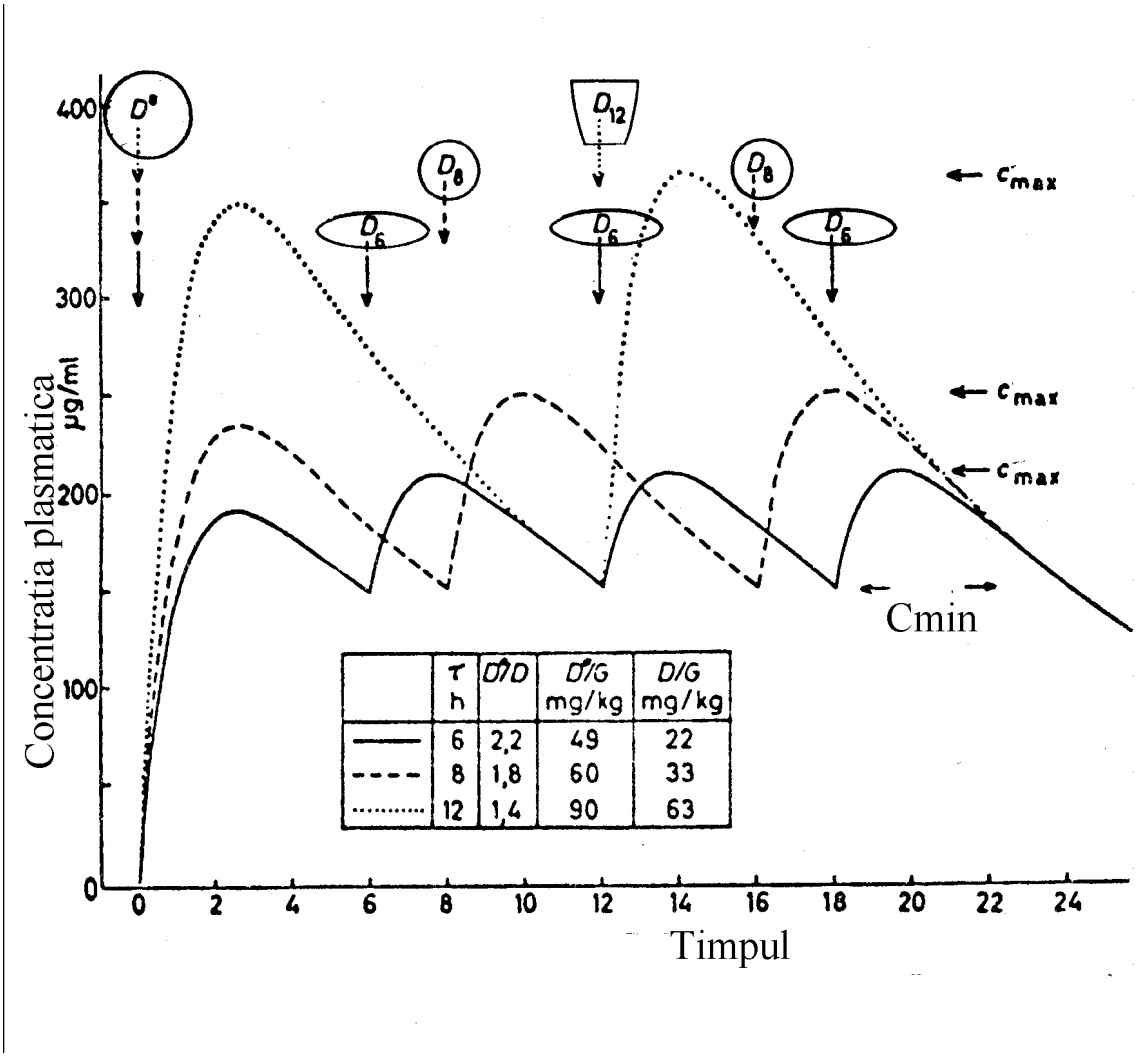


Fig.3.18 Curbele concentraţiilor plasmatice ale unui medicament administrat la intervale diferite de timp, cu doze de atac şi de mentinere astfel calculate spre a realiza aceeaşi Cmin

Se constată fluctuaţii cu atît mai mari cu cît intervalul dintre doze este mai mare.

In ambele situaţii menţionate, riscul de toxicitate este pentru substanţele medicamentoase cu indice terapeutic mic. De caceea pentru o posologie corespunzătoare, mai ales în cazul substanţelor medicamentoase cu indice terapeutic mic (avînd şi un domeniu terapeutic îngust), cum sunt cardiotonicele, antiaritmicele, anticonvulsivantele, unele antibiotice, teofilina litiul, etc, este important ca în posologie să se realizeze un regim de dozare în care fluctuaţiile Cmin şi Cmax în starea staţionară să se situeze în domeniul terapeutic (fig.3.19)

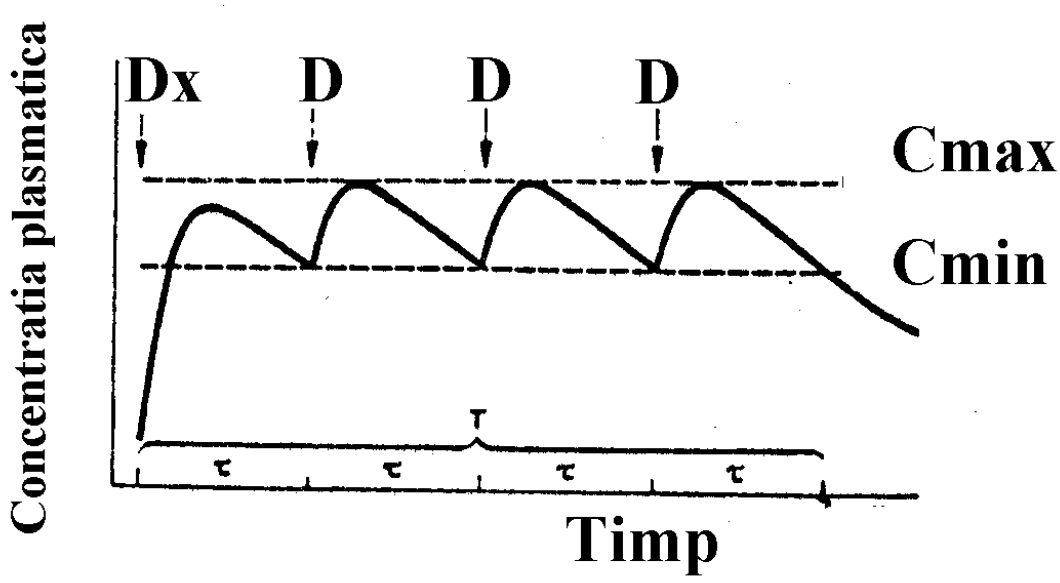


Fig.3.19 Curba concentraţiilor plasmatice ale unui medicament realizate printr–o posologie optimă

In acest scop pe lîngă parametrii dependenţi de medicaţie (doza şi intervalul de dozare) este necesar să se ţină seama şi de parametrii farmacocinetici, timpul de înjumatăţire biologică şi volumul de distribuţie (ec.14). În plus, avînd în vedere că parametrii farmacocinetici sunt constante biologice, care pot suferi modificări ale valorii lor în funcţie de factori biologici, patologici, de mediu, etc, posologia trebuie adaptată la condiţiile variabile ale stării pacientului, fapt care asigură individualizarea terapiei medicamentoase, verificarea să fiind realizată prin monitorizarea concentraţiilor medicamentoase.

3.5.FARMACOCINETICA NELINIARĂ

Farmacocinetica neliniară sau în alte cuvinte dependenţa paraetrilor farmacocinetici de timp şi de doză, se poate întîlni datorită unor factori legaţi de absorbţie, legarea de proteine, metabolizare şi excreţie. Termenii farmacocinetică neliniară indică faptul că pentru o anumită substanţă medicamentoasă şi individ, toate profilurile concentraţiilor medicamentoase care se normalizează pentru timp şi doză, nu sunt superpozabile, datorită uneia sau mai multor dependenţe legate de timp sau doză.

Ecuaţia generală a cineticii

$$dC / dt = KC^n \qquad \text{(ec.1)}$$

unde n este ordinul reacţiei ,iar K este constanta de viteză.

Dacă n=1 ecuaţia este liniară, iar logaritmul concentraţiei în funcţie de timp este o dreaptă:

$$\ln C = Kt + Q \qquad \text{(ec.2)}$$

unde Q este constanta de integrare.

Dacă n=0 reacţia este de ordinul zero, ea se numeşte neliniară, iar concentraţia în funcţie de timp dă o dreaptă:

$$C = Kt + Q \qquad \text{(ec.3)}$$

Dacă se examinează forma logaritmică a concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp în modelul farmacocinetic bicompartimentat, în care

$$C = Ae^{-at} + Be^{-bt} \qquad \text{(c.4}$$

se obţine o curbă numită "robustă" deoarece se curbează în sus (fig.3.21)

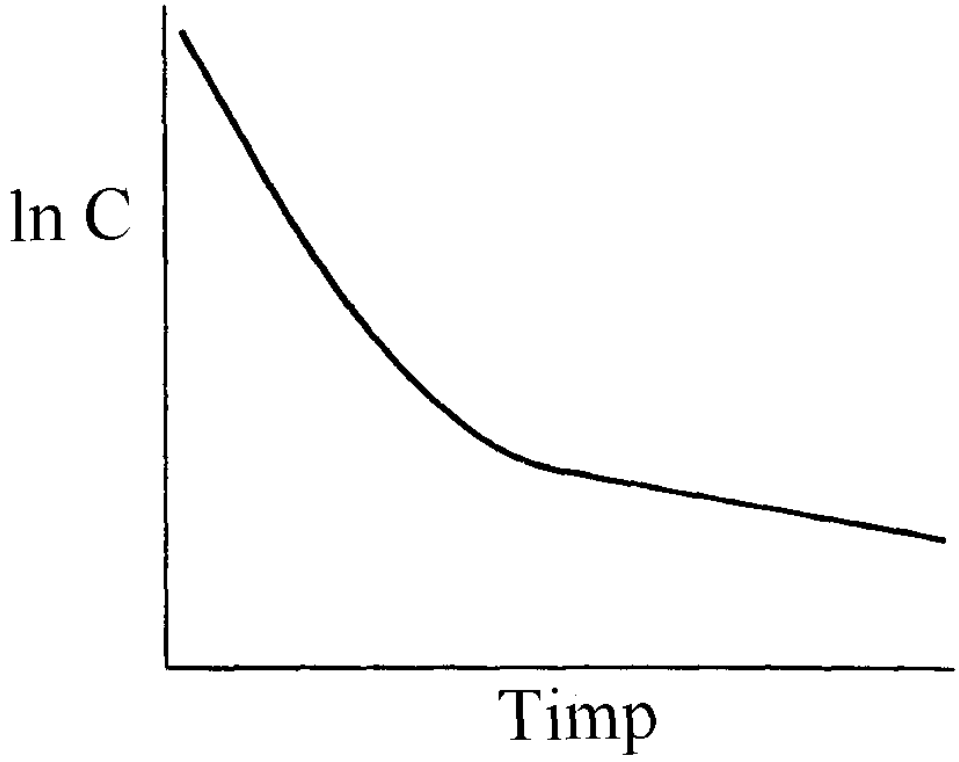


Fig.3.21
Curba tipică semilogaritmică a concentraţiilor plasmatice în modelul bicompartimentat cu eliminare de ordinul întîi

Alteori se obţin curbe cu infelexiunea în jos, adică există o anumită "robusteţe" în prima porţiune a curbei, apoi viteza creşte pe măsură ce concentraţia scade (fig.3.22)

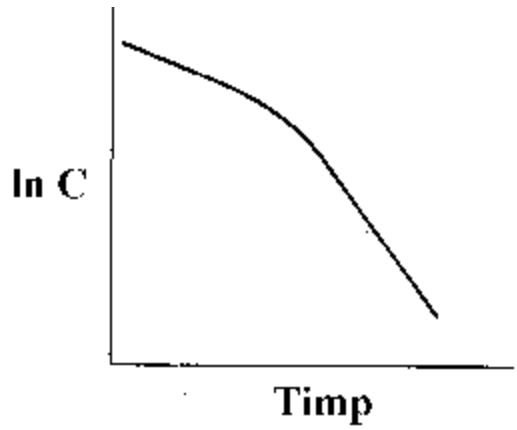


Fig.3.22 Curba semilogaritmică pentru concenttraţiile plasmatice cînd eliminarea se schimbă de la ornul zero la ordinul întîi

Se poate constata la examinarea vitezei de eliminare în funcţie de timp, pentru diferite doze administrate, că panta la doze mai mari este mai mică decît panta la doze mai mici (fig.3.23)

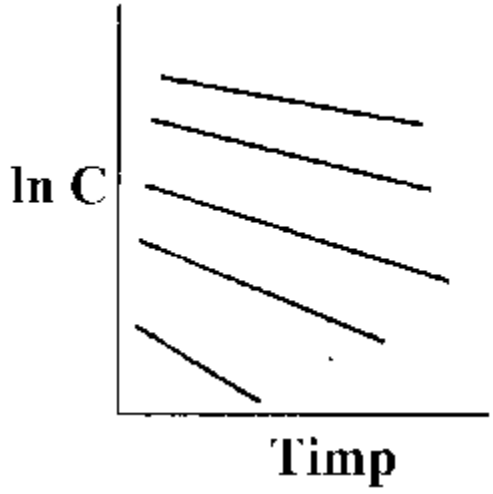


Fig.3.23 Curbe semilogaritmice pentru o substanţă medicamentoasă care arată dependenţa de doză la diferite mărimi a dozelor administrate

In general, în cele mai multe cazuri, cinetica dependentă de doză este dată de un proces de saturare.

Neliniaritatea în absorbţie şi biodisponibilitate poate determina creştere în concentraţiile medicamentoase care sunt disproporţionat de mari sau mici odată cu schimbarea dozei. Una din cauzele cele mai însemnate ale neliniarităţii este saturarea parţială a metabolismului presistemic, fenomen întîlnit în cazul verapamilului, propranololului, hidralazinei,etc. În aceste cazuri concentraţiile plasmatice sunt sensibile nu doar la mărimea dozei ci şi la viteza de absorbţie: o absorbţie lentă poate determina o scădere a biodisponibilităţii sistemice.

Legarea substanţelor medicamentoase de proteinele plasmatice sau tisulare poate determina dependenţă de concentraţie. Parametrii farmacocinetici calcuaţi pe baza concentraţiilor sanguine pot avea valori dependente de concentraţie. Adeseori în aceste cazuri parametrii bazaţi pe concentraţia substanţei medicamentoase libere apar liniari. Măsurarea concentraţiilor substanţei medicamentoase libere este necesară în aceste cazuri, mai ales dacă variabilitatea intre subiecţi este mare .Este cazul acidului valproic.

Saturarea parţială a căilor de eliminare poate conduce la un comportament tipic cunoscut ca farmacocinatica Michaelis–Menten. Schimbări mici în viteza de dozare pot determina diferenţe mult mai mari în concentraţia din starea staţionară. Timpul necesar pentru a atinge o fracţie dată a stării staţionare devine mai lung, pe măsură ce viteza de dozare se apropie de viteza maximă de eliminare. Un astfel de comportament se întîlneşte la alcooll etilic şi la fenitoină. Sensibilitatea concentraţiei în starea staţionară şi a vitezei de acumulare la schimbări în viteza de dozare sunt ambele influenţate de mărimea căilor paralele de eliminare de ordinul întîi: chiar şi o cale de ordinul intîi care este de doar 1–2% din clearance–ul maxim (care se manifestă la concentraţie foarte mică), poate fi un factor determinant al concentraţiei de stare staţionară şi al vitezei de acumulare cînd concentraţiile sunt mari. Teofilina şi salicilatul au căi de eliminare semnificative de eliminare paralelă de ordinul întîi saturabile.

Autoinducţia produce o creştere a clearance–ului după administrare de lungă durată. Uneori ajustarea dozajului se poate face pentru a compensa creşterea, şi trebuie avut în vedere că gradul inducţiei poate fi dependent de doză sau concentraţie. Un exemplu de autoinducţie se întîlneşte la carbamazepină.

Din fericire numai un mic număr de medicamente din multe sute, prezintă comportament neliniar care are consecinţe clinice importante. Dar pentru a se putea utiliza cu eficienţă şi în siguranţă, şi acestea necesită înţelegerea cauzelor neliniarităţii şi a influenţei sale asupra profilurilor concentraţie–timp, sau a parametrilor farmacocinetici.

Pentru o mai precisă examinare a neliniarităţii să examinăm procesul de biotransformare. Prezenţa unei cantităţi limitate de enzime care participă la proces, arată că fenomenul are o capacitate limitată. Cinetica acestor procese specializate poate fi descrisă prin ecuaţia Michaelis–Menten:

$$-dC/dt = (Vm.\ C) / (Km + C) \qquad \text{(ec.5)}$$

unde –dC/dt este viteza de scădere a concentraţiei la timpul t, Vm este viteza teoretică maximă a procesului, Km este constanta Michaelis. Prin determinarea lui C cînd –dC/dt este 1/2Vm se constată că valoarea lui Km este egală cu concentraţia substanţei medicamentoase la care viteza procesului este egală cu cu jumătate din viteza să teoretică maximă. Ecuatia Michaelis–Menten are valoare pentru descrierea a unor procese de viteză in vitro şi în unele cazuri in vivo. in vivo Vm şi Km sunt constante dependente de model, fiind dependente de factori de distribuţie.

Există două cazuri limită în cinetica Michaelis–Menten.

Dacă Km este mult mai mare decît C, ec.5 se reduce la:

$$-dC/dt = (Vm / Km)C \qquad \text{(ec.6)}$$

Această ecuaţie are aceeaşi formă ca şi cea care descrie eliminarea conform cineticii de ordinul întîi a unei sbstanţe medicamentoase fie după administrare intravenoasă în modelul monocompartimentat, fie în faza potesorbtivă după administrare extravasculară în modelul monocompartimental, fie în faza postabsorbtivă, postdistributivă în modelul bi sau multicompartimental.

Considerînd constanta de viteză a eliminării de orinul întîi în cazul unei substanţe medicamentoase care conferă organismului caracteristica de model monocompartimental şi care se elimină printr–un sing proces de biotransformare, constanta de viteză kel este egală cu Vm/Km. Deoarece eliminarea este de obicei de ordinul întîi, concentraţia în organism care rezultă din regimul de dozare terapeutic va fi sub Km . Există însă şi excepţii: etanol, salicilatul, fenitoina.

Un alt caz limită al ecuaţiei Michaelis – Menten este acela care rezultă cînd concentraţia substanţei medicamentoase este considerabil mai mare decît Km. Ecuaţia 5 se reduce la:

$$-dC/dt = Vm \qquad \text{(ec.7)}$$

In aceste condiţii viteza este independentă de concentraţia substanţei medicamentoase, iar procesul se desfăşoară cu viteză constantă Vm . Această situaţie se întîlneşte în cazul metabolizării alcoolului etilic şi salicilatului, chiar la concentraţii în organism considerate mai mici decît cele toxice.

Pentru determinarea celor două constante, Km şi Vm este nevoie de determinarea vitezei de modificare a concentraţiei plasmatice.In acest scop se foloseşte forma linearizată a ec.Michaelis–Menten, cunoscută ca ecuaţia Lineweaver–Burk:

$$1/(dC/dt) = (Km / Vm.C) + (1 / Vm) \qquad \text{(ec.8)}$$

Reprezentarea grafică a lui $1/(dC/dt)$ în funcţie de $1/C$ va da o dreaptă cu interceptul la ordonată $1/Vm$ şi cu panta Km/Vm .

O altă formă liniarizată este:

$$C / (dC/dt) = (Km / Vm) + (C / Vm) \qquad \text{(ec.9)}$$

Reprezentarea grafică a lui $C / (dC/dt)$ în funcţie de C va da o dreaptă, cu interceptul la ordonată Km/Vm şi cu panta $1/Vm$.

In cazul unei substanţe medicamentoase eliminată doar printr–un proces cu capacitate limitată, expresia concentraţiei în funcţie de timp se poate calcula din zc.5 pentru modelul monocompartimentat:

$$-dC/dt(C+Km) = Vm \cdot dt \qquad \text{(ec.10)}$$

sau rearanjată:

$$-dC - (Km.dC)/C = Vm \cdot dt \qquad \text{(ec.11)}$$

Prin integrare,

$$-C - Km \cdot \ln C = Vm.t + \text{const de integrare}$$

Constanta de integrare la condiţiile iniţiale($t=0$ şi $C=Co$) va fi $= -Co - Km.\ln Co$ care înlocuită în ec.11 :

$$Vm.t = Co - C + Km \ln(Co/C) \qquad \text{(ec.12)}$$

Ec.12 nu poate fi rezolvată explicit pentru C.

dar rearanjată,

$$Vm(t - to) = Co - C + Km \ln(Co/C) \qquad \text{(ec.13)}$$

unde to este timpul de la care variaţia concentraţiei urmează cinetica Michaelis – Menten.

In unele cazuri eliminarea substanţei medicamentoase implică în paralel un proces cu eliminare limitată şi un proces de ordinul întîi. Nici în acest caz nu se poate găsi o soluţie explicită pentru C. Dar şi în acest caz se poate demonstra dependenţa de doză a concentraţiei.

Referindu–ne la timpul de înjumătăţire biologică, acesta este de asemenea dependent de doză în cazul discutat (fig.3.24)

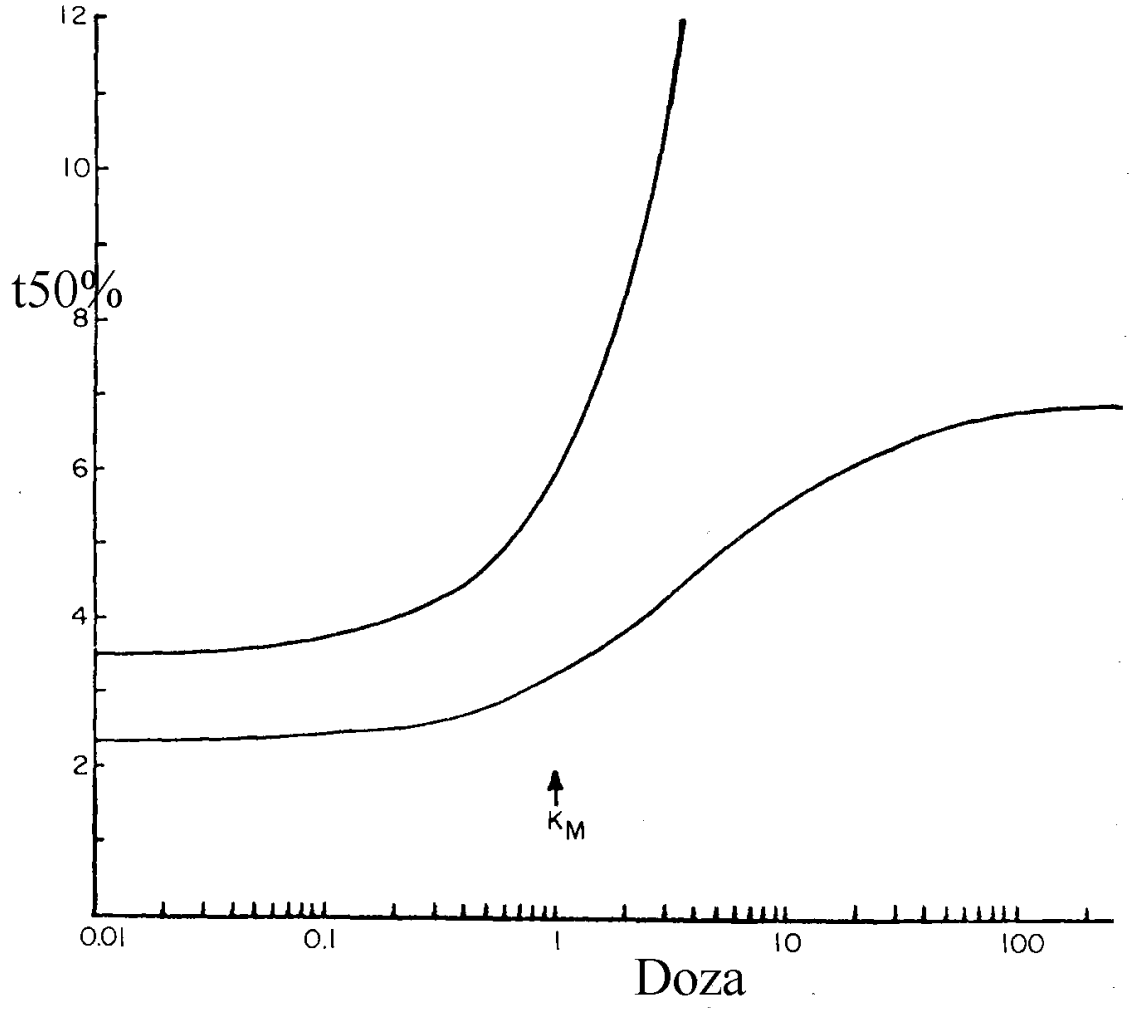


Fig.3.24 Compararea dependenţei de doză a timpului de înjumătăţire biologică t50% în cazul eliminării prin cinetică MichaelisMenten (curba de sus) şi printr–un proces paralel Michaelis–Menten cu ordinul întîi

Saturarea procesului de eliminare prin metabolizare, face ca la creşterea dozei, t/2 să crească, din cauza capacităţii limitate a cantităţii de enzime din ficat să elimine substanţa medicamentoasă.

Un alt parametru farmacocinetic, mărimea absorbţiei, determinată în mod practic din aria de sub curbă (ASC) este dependent în modelul monocompartimenta de :

$$\int_0^{\infty} C \, . \, dt = D / Vd.kel \qquad \text{(ec.14)}$$

iar în modelul bicompartimentat:

$$\int_0^{\infty} C \, . \, dt = D / Vc.b \qquad \text{(ec.15)}$$

unde Vc este volumul compartimentului central

In aceste cazuri ASC este proporţională cu doza.
In cazul în care eliminarea se face printr–un proces cu capacitate limitată, ASC nu este proporţională cu doza.

Pentru valori mici ale dozei administrate, cînd Km > Co/2, ASC este proporţională cu doza :

$$\int_0^{\infty} C \, . \, dt = (Km/Vm)Co = (Km/Vm)(D/Vd \qquad \text{(ec.16)}$$

Dar, cînd doza este mai mare decît o valoare la care determină saturarea procesului de eliminare, Co/2 > Km, ASC este proporţională cu pătratul dozei administrate:

$$\int_0^{\infty} C \, . \, dt = (C^2o / 2Vm) = D^2 / (2Vm.V^2d) \qquad \text{(ec.16)}$$

Fiind o relaţie exponenţială, mici modificări ale dozei vor produce creşteri mari ale ASC.

BIBLIOGRAFIE

1.Gibaldi M., Perrier D.: Pharmacokinetics, M.Dekker, N.Y., 1975
2.Holtzman J.L.: Definition and implications of dose–dependent kinetics în clinical medicine. Drug Metab.Rew., 14,6, 1103–1117, 1983
3.Ludden T.M.: Nonlinear pharmacokinetics. Clin.Pharmacokin., 20,6, 429–446, 1991

3.6.FARMACOCINETICA INDEPENDENTA DE MODEL

Farmacocinetica a fost prezentată ca instrumentul matematic cu ajutorul căruia poate fi descrisă soarta substanţei medicamentoase în organismul viu (cap.Concepte). Calea prin care este descrisă cantitativ cinetica substanţei medicamentoase în procesele de absorbţie, distribuţie şi eliminare, utilizează modele. Există trei feluri de modele folosite în farmacocinetică:

– Un model care asimilează organismul ca un sistem deschis şi foloseşte a priori cunoştinţe minime despre procesele de absorbţie şi dispoziţie. Această abordare se numeşte adeseori "independentă de model" dar mai corespunzătoare ar fi denumirea de abordare "sistemică";
–Modele care de asemenea nu ţin seama de detaliile proceselor implicate dar specifică o funcţie de distribuţie a timpilor de rezidenţă a moleculelor medicamentoase în circulaţia sistemic. Aceste modele pot fi denumite "stocastice"; ele includ cele mai des utilizate modele cum este cel mono– sau poliexponenţial;
–Modele care tind să cuantifice procesele reale ale transferului de masă în organism. Aceste modele sunt de tip "structural". Există două subtipuri: orientate fiziologic şi modele compartimentale.

Limitele între aceste modele sunt destul de imprecise. Spre exemplu, modelul monocompartimentat din al treilea grup conduce la o scădere monoexponenţială a nivelului medicamentos în sînge, care este comună cu modelul stocastic cu distribuţie exponenţial a timpului de rezidenţă a moleculelor în organism. În acest fel parametri independenţi de model cum sunt clearance–ul total sau volumul de distribuţie în starea staţionară sunt priviţi ca ai unor modele compartimentale.

Abordarea non– compartimentală (sistemică)

In farmacocinetică există o informaţie limitată despre soarta substanţei medicamentoase în organism cum este profilul concentraţiei în funcţie de timp sau a unor metaboliţi în plasmă. Organismul este ca o "cutie neagră" a cărei structură se deduce din valorile de intrare şi ieşire prin modelare farmacocinetică. În abordarea sistemică independentă de model, organismul este privit ca un sistem întreg cu structură necunoscută. De aceea nu se iau în considerare detalii ca distribuţia, metabolismul şi excreţia. Dar se pot formula relaţii fundamentale între vitezele de intrare, stare staţionară şi cantităţi totale în organism. Aceste relaţii includ parametri care fac legătura dintre întregul organism şi capacitatea de a distribui şi elimina o substanţă medicamentoasă. Cele mai importante sisteme sunt liniare.

Cantitatea principală folosită în abordarea sistemică (independentă de model) este cantitatea substanţei medicamentoase în organism, Q(t). Ea depinde de viteza de intrare a substanţei medicamentoase în circulaţia sistemică şi de viteza să de eliminare (etablizare şi/sau excreţie) din organism. La administrarea i.v. viteza de intrare se cunoaşte, dar ea este necunoscută la administrări extravasculare ceea ce în biofarmacie este un obiectiv esenţial.

Matematic viteza de intrare poate fi descrisă în funcţie de timp, i(t) unde i = intrare.

La perfuzarea i.v. cu viteză constantă I, i(t) = constantă. Integrarea între zerpo şi infinit conduce la cantitatea care ajunge în circulaţia sistemică:

$$FD = \int_0^{\infty} i(t).dt \qquad \text{(ec.1)}$$

unde D este doza administrată, iar F este fracţiunea din doză biodisponibilă. În cazul administrării i.v. F=1 în celelalte cazuri F<1.

Viteza de eliminare poate fi descrisă de asemenea în funcţie de timp, e(t) unde e = eliminarea.

$$\int_0^{\infty} e(t).dt = \int_0^{\infty} i(t).dt = FD \qquad \text{(ec.2)}$$

egalitatea fiind dată de cerinţele echilibrului de masă.

Viteza modificării cantităţii substanţei medicamentoase în organism, dQ/dt este egală cu diferenţa dintre intrare şi iesire:

$$dQ/dt = i(t) - e(t) \qquad \text{(ec.3)}$$

Sistemul ajunge în starea staţionară,ss, cînd dQ/dt =0, deci cînd intrarea prin perfuzare cu viteză constantă i(t)=I va duce la starea staţionară cînd e(t)=I=e_{SS} . Cantitatea din organism în starea staţionară ,Qss, este de asemenea constantă.

Cantitatea substanţei din organism Q(t) şi cea din starea staţionaă, Qss sunt alcătuite din două părţi, pe de o parte Qc(t) şi Qc,ss ambele în sînge şi organe bine prfuzate cu sînge, iar pe de altă parte, Qp(t) şi Qp,ss, din ţesuturi periferice mai slab perfuzate:

$$Q(t) = Qc(t) + Qp(t) \; ; \; Qss = Qc,ss + Qp,ss \qquad \text{(ec.4)}$$

Viteza de eliminare se produce din ambele tipuri de organe,

$$e(t) = ec(t) + ep(t) \qquad \text{(ec.5)}$$

unde ec(t) şi ep(t) sunt vitezele de eliminare în organele centrale respectiv în organele slab perfuzate.

3.6.1.Parametri non–compartimentali

3.6.1.1.Clearance–ul total

Clearance–ul total Clt relectă capacitatea de eliminare a organismului faţă de substanţa medicamentoasă. În cazul independent de model,

$$Clt = e(t) / C(t) \qquad \text{(ec.6)}$$

După perfuzare i.v. la $t=\infty$ se atinge starea staţionară:

$$Clt_{SS} = ess/Css \qquad \text{(ec.7)}$$

Deoarece în starea staţionară ess =I, Clt ss face legătura dintre nivelul substanţei în starea staţionară şi viteza de intrare:

$$Css = ess/Clt_{SS} = I/Clt_{SS} \qquad \text{(ec.8)}$$

în sistemele liniare dar şi neliniare, Clt_{SS} este independent de concentraţie şi de timp. Pînă la starea staţionară Clt depinde de timp, atît în ceea ce priveste eliminarea din compartimentul central cît şi periferic:

$$Clt = e_c(t) / C(t) + e_p(t) / C(t) \qquad \text{(ec.9)}$$

Primul termen este constant datorită vitezei eliminării în organele centrale proporţională cu concentraţia sanguină, termenul al doilea, este variabil în funcţie de timp.

Primul termen este Clc, deci:

$$Cl = Clc + e_p(t) / C(t) \qquad \text{(ec.10)}$$

In starea staţionară:

$$Clt_{SS} = Clc + e_pss /Css \qquad \text{(ec.11)}$$

Clearance–ul central nu se regăseste în cazul independent de model, dar Cltss se poate determina din datele după o doză unică:

$$e(t) = Clt .C(t) = Clc.C(t) + e_p(t) \qquad \text{(ec.12)}$$

După integrare intre zero şi infinit,

$$\int_0^\infty e(t).dt = Clc \int_0^\infty C(t).dt + \int_0^\infty e_p(t).dt \qquad \text{(ec.13)}$$

Termenul din stînga ec. este FD. Integrala reprezintă aria totală de sub curbă ASC. Prin împărţirea ec. 13 a ASC:

$$FD / ASC = Clc + \int_0^\infty e_c(t).dt /ASC \qquad \text{(ec.14)}$$

La perfuzare constantă la $t=\infty$ al doilea termen devine epss/Css, vom avea:

$$Cl_{tss} = FD / ASC \qquad \text{(ec.15)}$$

3.6.1.2.Timpul de rezidenţă medie

Parametrul cel mai important în farmacocinetica independentă de model este timpul de rezzidenţă medie, TRM, a moleculelor substanţei medicamentoase în organism, definiot ca o medie a tuturor intervalelor dtj dintre intrarea a j molecule şi timpii de eliminare, tij şi tej :

$$TRM = (\sum_j dtj / N) = (\sum_j tej /N) - (\sum_j tij /N) = te_{mediu} - ti_{mediu} \qquad \text{(ec.16)}$$

unde N este numărul total al moleculelor substanţei medicamentoase introduse în organism prin doza administrată; te medi şi ti mediu sunt media timpilor de intrare şi eliminare a moleculelor subsanţei medicamentoase. Deoarece N este foarte mare, distribuţia lui tej şi tij ete aproape continuă, iar e(t) şi i(t) reprezintă funcţii de densitate probabilă pentru timpii de eliminare şi intrare. Astfel te mediu şi ti mediu se calculează:

$$\text{te mediu} = \int_0^\infty te(t).dt \,/\, \int_0^\infty e(t).dt \qquad \text{(ec.17)}$$

$$\text{ti mediu} = \int_0^\infty ti(t).dt \,/\, \int_0^\infty i(t).dt \qquad \text{(ec.18)}$$

Pentru perfuzarea cu viteză constantă ,i.v., ti mediu este egal cu jumătatea timpului de perfuzare. Dacă acesta este scurt comparativ cu te mediu, vom avea:

$$TRM = \int_0^\infty te(t)dt \,/\, \int_0^\infty e(t)dt \qquad \text{(ec.19)}$$

Introducînd ec. 17 şi ec.18 în ec.16 şi ţinînd seama de ec.2 :

$$TRM = \int_0^\infty t\,[e(t) - i(t)]\,dt / FD = \int_0^\infty Q(t)dt / FD \qquad \text{(ec.20)}$$

In starea stationară,

$$TRM = Qss / I = Qss /ess \qquad \text{(ec.21)}$$

Deci TRM determină cantitatea de substanţă medicamentoasă reţinutăîn organism în starea stationară la orice viteză de intrare.

Cantitatea din organism este dată de cea din organele centrale şi periferice, deci:

$$TRM = Qc_{SS}/I + Qp_{SS} /I = TRMc + TRMp \qquad \text{(ec.22)}$$

3.6.1.3.Volumul de distribuţie

Volumul de distribuţie Vd corelează concentraţia substanţei medicamentoase din sînge la orice timp t şi cantitatea din organism la acelaşi timp:

$$Vd = Q(t) / C(t) \qquad \text{(ec.23)}$$

Acest parametru este o măsură a distribuţiei substanţei medicamentoase în organism. Vd la starea de echilibru staţionar după perfuzare cu viteză constantă, Vdss :

$$Vdss = Qss / Css \qquad \text{(ec.24)}$$

Dar Qss din ec.21 este TRM.ess. Introdus în ec.24:

$$Vdss = TRM.\ ess/Css = TRM.Clss \qquad \text{(ec.25)}$$

deoarece ess/Css = Clss.

Ultima ecuaţie (ec.25) este foarte importantă pentru clearance–ul sistemic deoarece corelează trei parametri importanţi: Vdss, Clss şi TRM. Fiecare din ei se poate calcula dacă se cunosc ceilalţi doi. De obicei ec.25 se foloseşte pentru a calcula Vdss şi TRM iar Clss se calculează independent. Calcularea Vdss este corectă dacă nu există eliminare din compartimentul periferic.

Volumul compartimentului central, Vc este

$$Vc = \lim(Q(t)/C(t)$$

şi este parte a Vss, deci se poate calcula TRMc :

$$TRMc = Vc / Clss \qquad \text{(ec.26)}$$

Dacă Vp este volumul de distribuţie periferic,

$$TRMp = TRM - TRMc = (Vdss - Vc) / Clss = Vp / Clss \qquad \text{(ec.27)}$$

3.6.1.4.Metoda momentelor statistice

Metoda momentelor statistice este o cale de a parametrii în farmacocinetica independentă de model . Conform acestei metode profilul concentraţiei substanţei medicamentoase în funcţie de timp, C(t), este privit ca o curbă de distribuţie statistică a cărei formă poate fi caracterizată prin momemnte. Momentul de ordinul zero, m_0, este egal cu aria totală de sub curbă, ASC :

$$m_0 = \int_0^{\infty} C(t).dt = ASC \qquad \text{(ec.28)}$$

Momentul de ordinul întîi m_1 este valoarea medie a variabilei întîmplătoare:

$$m_1 = \int_0^\infty t.C(t).dt \; / \int_0^\infty C(t).dt = ASMC / ASC \qquad \text{(ec.29)}$$

Prescurtarea ASMC (aria de sub momentul curbei) reprezintă aria de sub t.C(t) în funcţie de t .

Momentul de ordinul al doilea reprezintă varianţa mediei,etc, dar momente de ordine mai mari nu se folosesc.

Momentele curbei se determină prin două metode diferite.

Prima metodănumită independentă de model, foloseşte regula trapezelor pentru ASC şi ASMC.

A două metodă este bazată pe fitarea unei funcţii corespunzătoare cu punctele experimentale, iar momentele acestei funcţii, tratate ca acelea ale distribuţiilor timpilor de rezidenţă, se pot apoi calcula analitic sau numeric. De fapt ultima metodă este dependentă de model deoarece presupune un model stocastic.

Prima metodă reclamă funcţii pentru a dscrie profilul concentraţie–timp înainte de primele puncte măsurate şi după ultimele puncte măsurate. Pentru acest scop se folosesc exponenţiale cu coeficienţi şi exponenţi determinaţi din cîteva puncte ale setului de date (primele şi ultimele).

Deoarece m_0 este egal cu ASC, clearance–ul total în starea staţionară se poate calcula prin mletoda momentelor ca FD / m_0

$Cltss = FD/m_0$

TRM coincide cu m_1 al curbei concentraţie–timp după o singură doză i.v. cu eliminare din organele centrale. În cazul administrării extravasculare (oral) momentul ordinului întîi este considerat ca timpul de rezidenţă mediu al moleculelor medicamentului în organism, TRMextravascular (TRMev), socotind timpul de la ingerarea dozei. Diferenţa TRMev – TRMiv se interpretează ca timpul de rezidenţă mediu al substanţei medicamentoase la locul administrării (tractul gastrointestinal în cazul administrării orale) . Această diferenţă este notată şi ca timpul de absorbţie mediu, TAM, care reflectă viteza absorbţiei sistemice a substanţei medicamentoase.

Volumul de distribuţie în starea staţionară se poate calcula din ec.25:

$$Vdss = m_1 .(D/m_0) = D. (ASMC / ASC^2) \qquad \text{(ec.30)}$$

3.6.1.5.Descrierea cineticii metaboliţilor

Fiecare metabolit al unei sbstanţe medicamentoase este o entitate individuală care apare în organism ca urmare a biotransformării substanţei medicamentoase părinte.

Framacocinetica metabolitului se poate estima folosind metoda momentelor raportată la curba concentraţiei metabolitului în funcţie de timp după administrare iv.

Un parametru independent de model care se foloseşte este timpul de formare ametabolitului, TFM :

$$TFM = \int_0^\infty t.fm(t.dt \,/ \int_0^\infty fm(t).dt \qquad \text{(ec.31)}$$

unde fm este viteza globală de formare a metabolitului care este suma vitezelor proceselor de producere a metabolitului în organism. TFM depinde de timpul mediu de intrare a metabolitului în circulaţia sistemică, deci

$$TFM = te,m,mediu - TRMm \qquad \text{(ec.32)}$$

unde te,m,mediu şi TRMm sunt timpul de eliminare medie şi timpul de rezidenţă mediu al metabolitului în organism.

Timpul mediu de eliminare se poate determina ca primul moment al curbei concentraţiei metabolitului funcţie de timp după administrarea substanţei medicamentoase părinte, m1m, iar TRMm ca şi acela după administrarea metabolitului.

Cînd metabolitul se formează numai în organele centrale, viteza formarii sale este proporţională cu concentraţia medicamentoasă în sînge

$C(t) / fm(t) = Clm.C(t)$ unde Clm este clearance–ul formării metabolitului. Deci,

$$TFM = \int_0^\infty Clm.t.C(t).dt \,/ \int_0^\infty Clm.C(t).dt = \int_0^\infty tC(t)dt \,/ \int_0^\infty C(t)dt \qquad \text{(ec.33)}$$

Comparînd ec.33 cu ec.32 se poate constata că în cazul considerat, TFM coincide cu momentul de ordinul întîi al profilului concentraţie–timp al substanţei medicamentoase nemodificate, m1. Aceasta face să se evite administrarea directă a metabolitului pentru determinarea TRMm care se poate determina din ec.32 :

$$TRMm = m_1m - m_1 \qquad \text{(ec.34)}$$

Din cele prezentate rezultă faptul că folosirea farmacocineticii independente de model permite calcularea parametrilor corespunzători şi în special ai celor referitori la viteza de absorbţie, într–un mod care evită unele imprecizii ale analizei compartimentale.

3.6.1.6.Analiza momentelor la dizolvarea in vitro

Dizolvarea substantei medicamentoase din forma farmaceutica are un rol important în dezvoltarea unei forme farmaceutice. Profilul dizolvarii poate fi evaluat statistic prin masurarea cantitatii de substanta medicamentoasa dizolvata într-un lichid. Cea mai importanta etapa este de a determina functia de timp şi de a descrie aceasta functie prin

parametri utili. Farmacopeele prevad un anumit procent de substanta dizolvata la o perioada fixa de timp. Un alt mod este de a determina timpul ncesar pentru 50% din substanta să se dizolve. Ambele procedee se rezuma la un singur punct al determinarilor şi nu caracterizeaza corespunzator intregul proces de dizolvare. Se foloseste şi profilul cumulativ al cedarii. Punctul fiecarei masuratori reprezinta cantitatea de substanta medicamentoasa dizolvata inainte de identificarea timpului corespunzator. Aceasta se poate considera o probabilitate, care descrie timpul de rezidenta a substantei medicamentoase în forma farmaceutica. Profilul dizolvarii poate fi deci privit ca functia de distributie a timpilor de rezidenta a fiecarei molecule de substanta medicamentoasa în formularea farmaceutica.

Valoarea medie aritmetica a oricarui profil de dizolvare se numeste timpul mediu de dizolvare (TMD). Daca continutul substantei medicamentoase care este inca în forma farmaceutica se reprezinta grafic în functie de timp, valoarea medie aritmetica a asa numitului profil de rezidenta se numeste tmpul mediu de rezidenta (TMR) al moleculelor substantei medicamentoase în forma farmaceutica. Tehnica de calcul a momentelor statistice este sensibila la schimbari în functia de distributie. Deci erorile numerice trebuie controlate şi mentinute la minimum. O importanta usursa de eroare provine din faptul ca adeseori nu se atinge 100% dizolvare. Se calculeaza în acest caz momentele bazate pe cedarea maxima.

Parametrii TMD şi TMR au fost folositi şi pentru calcularea corelarilor in vitro/in vivo.

De aceea metoda calcularii momentelor statistice este de utilitate în dezvoltara formularilor farmaceutice, pentru definirea profilului dizolvaii, a influentei asupra absorbtiei, a compararii a două profiluri de dizolvare, a corelarilor in vitro/ in vivo sau pentru a compara echivalenta a două profiluri de dizolvare. Metode practice au fost redate în literatura (13-16).

BIBLIOGRAFIE

1.Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T.: Statistical moments în pharmacokinetics. J.Pharmacokin.Biopharm., 6,6,547–558, 1978
2.Wagner J.G.: Types of mean residence times. Biopharm.Drug Dispos., 9,41–57,1988
3.Landaw E.M., Katz D.: Comments on mean residence time determination. J.Pharmacokin.Biopharm., 13,5,543–(47,1985
4.Benet L.Z.: Mean residence time în the body versus mean residence time în the central compartment. J.Pharmacokin.Biopharm., 13,5, 555–558,1985
5.Brockmeier D., Ostrowski J.: Mean time and first–pass metabolism. Eur.J.Clin.Pharmacol.,29,45–48,1985
6.Weiss M.:Residence time and accumulation of drugs în the body. Int.J.Clin.Prarmacol.Ther.Toxicol., 19,2,82–85,1981
7.Watari N., Benet L.Z.: Determination of mean input time, mean residnce time, steady–state volume of distribution with multiple drug inputs. J.Pharmacokin.Biopharm., 17,5,59/599,1989
8.Boxenbaum H.G., Riegelman S., Elashoff M.: Statitical estimations în pharmacokinetics. J.Pharmacokin.Biopharm., 2,2,123–148, 1974
9.Beal S.L.: Some clarifications regarding moments of residence time with pharmacokinetic models. J.Pharmacokin.Biopharm., 15, 1,75–ç2, 1987
10. Cutler D.J.: Definition of mean residence times în pharmacokinetics. Biopharm.Drug Dispos., 8,87–97,1987
11.Hattinberg H.M.:Moment analysis in vivo and in vitro. Meth.Find.Exp.Clin.Pharmacol., 6,(10),589–595,1984
12.Piotrovskii V.K.:Model independent (systemic) approach în pharmacokinetics. Proc.4th Cong.Hung.Pharlmacol.Soc.Budapest, sect.4. Pharmacokinetics and Drug Metabolism., K.Magyar, T.Szuts, L.Vereczkey (eds)., vol.2,1985,369–376
13.Podczeck F.:Comparison of in vitro dissolution profiles by the calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). Int.J.Pharm. 97, 93-100,1993
14.Voegele D.:Practical application of the concept of mean times în biopharmaceutics. Meth.Find.Extl.Clin.Pharmacol., 6,(10),597-604,1984
15.Brockmeier D., Voegele D., von Hattinberg H.M.: in vitro-in vivo correlation, a time scaling problem.Basic techniques for testing equivalence. Arzneimittel-Forschung, 33,598-601, 1983
16. Brockmeier D.: in vitro-in vivo correlation of dissoluion using moments of dissolution and transit times. Acta Pharm.Technol., 32, 164-174, 1986

3.7.FARMACOCINETICA ŞI REGIMURILE DE DOZARE ALE MEDICAMENTELOR. POSOLOGIA.

Regimul de dozare sau schema de administrare a unui medicament se referă la stabilirea posologiei pe principii farmacocinetice, precum şi în funcţie de alte considerente astfel încît să se asigure eficienţa terapeutică în condiţii de siguranţă clinică.

Dintre considerentele pe care se bazează stabilirea unui regim de dozare menţionăm:

–factori legaţi de eficienţa terapeutică şi siguranţa clinică, adică bazaţi pe farmacodinamie şi toxicologie: doza terapeutică minimă, doza toxică, indicele terapeutic, efecte secundare, relaţia doză–răspuns

–modul în care organismul interacţionează cu forma farmaceutică şi substanţa medicamentoasă adică aspecte de biofarmacie şi farmacocinetică: eliberarea substanţei medicamentoase din produsul farmaceutic, precum şi absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi excreţia substanţei medicamentoase

–starea clinică a bolnavului şi regimul terapeutic: vărsta, greutatea, starea de boală care trebuie tratată, existenţa altor stări de boală, felul terapiei: terapie medicamentoasă simplă sau multiplă, regimul de administrare, cooperarea bolnavului

–alţi factori: farmacogenetica, idiosincrazie ; toleranţă – dependenţă; interacţiuni medicamentoase, etc.

Toţi aceşti factori sunt legaţi între ei.

Regimul de dozare obişnuit este fie unul în care medicamentul este administrat continuu, cu debit constant, prin perfuzare intravenoasă, spre a menţine nivelul terapeutic, fie unul în care nivelul terapeutic este atins prin administrare intermitentă (doze repetate, intravenos sau oral).

Medicaţia, indifeent de felul ei, trebuie să asigure şi să menţină concentraţii terapeutice în plasmă, iar doza iniţială şi dozele de menţinere trebuie să asigure concentraţii superioare nivelului medicamentos minim eficient (concentraţia minimă eficientă, CME) şi inferioare nivelului care produce efecte secundare excesive şi toxicitate (concentraţia maximă admisibilă, CMA, sau concentraţia toxică).

In acest scop se iau în considerare următorii factori:
–doza terapeutică
–indicele terapeutic (DL50/DE50)
–biodisponibilitatea
–timpul de înjumataţire biologică ($t_{1/2}$)

Pentru numeroase medicamente scopul administrării repetate este de a atinge starea de echilibru staţionar (starea staţionară, ss) în care nivelurile medicamentoase plasmatice determină obţinerea efectului terapeutic optim, limitînd în aceşlaşi timp la minimum efectele secundare.

Nivelurile obţinute în starea staţionară depind de:
–dozele administrate
–intervalul de timp care le separă (intervalul de dozare)
–respectarea dozelor şi intervalului dintre dozele succesive

Consecinţele acestor deziderate sunt ilustrate în fig.1

fig. 8.1 Lesne

Fig.1 Comparaţie între o posologie corespunzătoare şi una neregulată asupra nivelurilor medicamentoase plasmatice ale unei substanţe medicamentoase administrată în doză de 160 mg la intervale egale de cîte 6 ore (stînga) sau la orele 10; 14 şi 18 în decursul unei zile . Liniile punctate delimitează domeniul terapeutic al mecicamentului

După atingerea echilibrului, concentraţiile plasmatice vor evolua într–un interva d dozare, între o valoare maximă, Cmax şi o valoare minimă, Cmin, situată de o parte şi alta a concentraţiei medii, Css.

Dacă se administrează doze identice de medicament, echilibrul staţionar se atinge după cca 6 $t_{1/2}$. Concentraţia de echilibru poate fi realizată imediat prin începerea tratamentului cu o doză de atac D^x. Fluctuaţiile între Cmax şi Cmin este de dorit să fie cît mai mici, iar în cazul substanţelor medicamentoase cu indice terapeutic mic (antiaritmice, anticoagulante, digitalice, unele antibiotice, anticonvulsivante, etc) acest raport este de dorit să se apropie de unitate.

3.7.1.Calcul posologic simplu, la bolnavi cu funcţia renală normală

3.7.1.1.Posologie bazată pe timpul de înjumătăţire al eliminării

In posologie t1/2 este cel mai important parametru farmacocinetic.

t1/2 = 0,693 / kel în modelul monocompartimentat, sau t1/2 = 0,693 / β în modelul farmacocinetic bicompartimentat.

Cănd n se cunoaşte decît t1/2 următoarea regulă empirică trebuie utilizată: se administrează o doză iniţială egală sau dublă cu doza de menţinere; se alege ca interval de dozare un interval de timp egal cu t1/2; se administrează medicamentul în doze de menţinere egale cu cantitatea minimă care în organism produce efectul terapeutic.

Menţinerea nivelurilor medicamentoase în domeniul terapeutic depinde de t1/2 dar acesta este extrem de diferit printre medicamente. O schemă generală, aproximativă, de regimuri de administrare pentru menţinerea nivelurilor terapeutice este redată în tabelul nr.1

Tabelul nr.1 Regimuri de dozare pentru menţinerea nivelului medicamentos terapeutic

Indice terapeutic	Timp de înjumataţire biologic	Raportul doză de atac/doză de menţinere	Raportul interval de dozare/t1/2	Observaţii	Ex.
I.T.	t1/2	D^x/D	τ / t1/2		
Mediu–mare	–foarte scurt (<20 min)	–	–	candidat la perfuzare	nitroglice–rina
	–scurt (20min–3 ore	1	3–6	IT mare	penicilina
	–intermediar (3–8 ore)	1–2	1–3		tetraciclina sulfametoxa –zol
	–lung (8–24 ore)	2	1	regim obişnuit	idem
	–foarte lung (> 24 ore)	> 2	< 1	odată pe zi	clorochina
Mic	–foarte scurt (<20 min)	–	–	perfuzare	succinil–colina
	–scurt (20min–3 ore	–	–	perfuzare	lidocaina
	–intermediar (3–8 ore)	1_2	1	3–6 doze pe zi	lidocaina procainamid a
	–lung (8–24 ore)	2–4	0,5–1		litiu
	–foarte lung (> 24 ore)	> 2	< 1	control atent,căci toxicitatea instalată scade lent	digoxina

3.7.1.2. Calculul parametrilor farmacocinetici şi a posologiei în funcţie de concentraţiile medicamentoase plasmatice

Teofilina este un medicament utilizat în astmul bronşic. Are un domeniu teraeutic îngust: 10–20 μg/ml. Necesită monitorizare de rutină.

După administrarea unei doze de 5,6 mg/kg la un pacient de 65 kg s–au obţinut următoarele concentraţii plasmatice:

Timp (ore)	Concentraţia plasmatică (mg/litru)
1	16
2	13.5
3	12
5	9,2
7	6,9

Reprezentînd grafic logaritmul concentraţiilor în funcţie de timp se calculează panta dreptei = t1/2 = 5 ore. Evident, în cazul în care nuqam avea concentraţiile plasmatice determinate experimental, folosim valoarea dată de literatură (în general 6 ore).
Se calculează apoi Vd= D/Co . Din graficul menţionat se afmă Co = 18,1 mg/l. Deci Vd = 5,6 mg/kg / 18,1 mg/l = 0,31 litri / kg.

Un alt parametru care se poate calcula este clearance–ul: 3l = kel.Vd = 0,693 .Vd/t1/2= O,693 . 0,31 l/kg / 5 ore = 0,043 l/kg/oră

Calculul posologic

a) calcularea dozei de atac

Dacă dorim să se realizeze în plasmă o concentraţie de 15 μg/ml (la mijlocul domeniului terapeutic) să se calculeze doza necesară de a bolnavul nu a mai luat teofilină timp de 3 zile.

Tinînd seama de t1/2 a teofilinei (5 ore) rezultă că în 3 zile s–auscurs 14 t1/2. Or, după 6 t1/2 practic toată teofilina s–a eliminat. Deci în această situaţie se justifică doza de atac. Stiind că D^x = Co.Vd , dorind o concentraţie Co=15μg/ml, se calculează D^x=15 μg/ml. 0,31 l/kg = 4,65 mg/kg iar pentru greutatea de 65 kg a pacientului vor fi necesare 4,65. 65 = 300 mg teofilină.

b) calcularea dozei de menţinere

Pentru a obţine la echilibru concentraţia plasmatică de 15 μg/ml vom calcula doza de menţinere din relaţia:

$D = Css.Vd.kel.\tau / F$

Presupunem că biodisponibilitatea = F =1 ; kel = 0,693 / 5 = 0,14 ore^{-1} ; Vd= 0,31 l/kg; alegem intervalul de dozare τ=t1/2 = 6 ore. Acum se poate calcula doza de menţinere:

D=15 mg/l . 0,3 l:kg . 0,14 h^{-1}. 6 ore. 65 kg = 300 mg. Deci se vor administra cîte 300 mg teofilină tot la 6 ore.

c) calculul intervalului de dozare τ

Se foloseşte tot ecuatia bazată pe Css:

τ = FD Vss.kel.Vd

Considerăm doza de menţinere 300 mg, dar biodisponibilitatea din comprimate 0,8 deci FD=300.0,8 =240 mg

τ = 240 / 15 mg/l . 0,14 h_1 . 0,31 l/kg . 65 =5,7 sau cca 6 ore intervalul de timp la care se vor administra dozele de menţinere.

3.7.1.3.Calculul parametrilor farmacocinetici şi a posologiei plecînd de la concentraţii medicamentoase măsurate în urină

Numeroase substanţe medicamentoase se excretă nemodificat (nemetabolizat) în urină. Spre exemplu, după administrarea cefazolinei prin injecţie i.v. rapidă, în doză de 1 g la un adult de 70 kg, se recoltează urina la intervale regulate de timp, iar cantitatea măsurată în fiecare interval este redată în tabelul nr.2

Tabelul nr.2 Intervalul de timp pentru recoltarea urinii şi nivelurile medicamentoase ale cefazolinei

Interval de timp (ore)	Cantitatea excretată în interval	Concentraţia plasmatica la jumătatea intervalului	dt (ore)	Viteza de excreţie (dQu/dt) (mg/oră)	
0–1	333	76,1	1	333	
1–3	342	39,9	2	171	
3–5	140	16	2	70	
5–8	67,5	5	3	22,5	
8–12	18	1	4	4,5	

Cantitatea totală excretată s–a determinat a fi 910 mg.

Calculul Clr şi al Cltotal.

Reprezentînd grafic dQu / dt (mg/oră) în ordonată, în funcţie de C(μg/ml) în abscisă, se obţine o dreaptă a cărei pantă ca da clearance–ul renal:

Clr = (dQu/dt) / Ct =4,36 l/oră

Viteza de excreţie renală scade în timp (ultima coloană), dar împărţirea vitezei din fiecare interval de recoltare a urinii, la concentraţia plasmatică (coloana a trea), conduce la aceeaşi valoare de 4,3 l/oră (clearance–ul renal este constant).

Cl total, al organismului = Clr (D/Q^{∞}_u) = 4,36 l/or . (1000 mg / 910 mg) = 4,79 l/oră

Calculul t1/2

Cefazolina are Vd= 0,16 l/kg

C tot = kel.Vd = 0,693 .Vd / t1/2;

t1/2 = 0,693 .Vd / Cltot = (0,693/ 4,79 l/oră).0,16 L/kg .70 kg = 1,6 ore

Calcul posologic

Cefalzolina are t1/2 mic şi se va administra prin perfuzare. Care va fi debitul de perfuzare, dacă dorim o concentraţie la echilibru de 5 mg/litru.

Css = ko / Cltot =ko /kel.Vd
ko = Css.Cltot = 50 mg/l . 4,79 l/oră = 239,5 mg/oră

dacă se doreşte un bolus i.v.:

D^x=Css.Vd = 50 mg/l . 0,16 l/kx = 80 mg iar pentru pacientul de 70 kg doza de atac va fi 80mg . 70 kg = 5600 mg = 5,6 g

3.7.1.4.Calcul posologic pentru realizarea unor concentraţii superioare concentraţiei minime inhibitorii (CMI) (antibiotice, sulfamide)

Spre exemplu, pentru tetraciclină, se află din literatură: t1/2 = / ore; Vd=1,3 l/kg; F=0,8; CMI = 0,5–3 μg/ml.

Stabilim: τ=t1/2 = 6 ore; CMI = 1 μg/ml ; calculăm kel = 0,693/t1/2 = 0,115 ore^{-1}

Este nevoie de calcularea dozei de menţinere,care să asigure concentraţii plasmatice supeiozre la CMI :

$D=[(Vd.GC.CMI.(1–e^{–kel.\tau}] / (e^{–kel.\tau}).F$

unde GC este greutatea corporală iar F = biodisponibilitatea pe care o considerăm 0,8

$D = [(1,3 . 70 . 1) (1 – e^{–0,115 .6})] / e^{–0,115 .6}. 0,8 = 450$ mg

Dacă dorim o doză de atac:

Dx = 1,44 . D . t1/2/τ = 650 mg

3.7.1.5.Calcul posologic în care se doreşte realizarea CMI (sau CME) dar să nu se depăşească concentraţia maximă terapeutică (CMA)

Acest caz se întîlneşte la medicamente cu domeniu terapeutic îngust şi risc de toxicitate la depăşirea concentraţiei maxime terapeutice, aşa cum sunt antibioticele aminoglicozidice, spre exemplu gentamicina.

Pentru gentamicină se află în literatură t1/2 = 2 ore; Vd = 0,25 l/kg; domeniul terapeuic este între 0,5 – 10 μg/ml ; F=0 per os (nu se absoarbe), dar F=1 după administrare i.v. sau i.m.

In astfel de cazuri se calculează iniţial intervalul de dozare, care nu poate fi arbitrar:

$\tau = [(1/kel) . \ln(Css\ max / Css\ min) + tmax]$

$tmax = [1 / (ka–kel)].\ln (ka/kel)$

Apoi se calculează doza de menţinere:

$D = [(Vd.GC.Css\ min\ (1–e^{–kel.\tau})] / e^{–kel.\tau} . F$

In ecuaţia de mai sus valoarea lui τ este cea redată cu ecuaţia anterioară.

Pentru calcularea posologiei gentamicinei socotind administrarea i.v. se pot folosi şi ecuaţiile pentru Cmin şi Cmax menţionate la cap. Farmacocinetica dozelor repetaţe intravascular.

3.7.1.6.Ajustarea posologiei

Orice regim de dozare ales, în care se foloseşte una din metodele descrise, poate produce niveluri ale Css care nu corespund cu valoarea dorită, calculată. Această situaţie este produsă de cauze diferite. S–a amintit faptul că parametrii farmacocinetici sunt constante biologice, deci suferă modificări în funcţie de factori biologici, patologici, etc.

Din această cauză, concentraţiile medicamentoase plasmqtice trebuie monitorizate la medicamentele cu indice terapeutic mic şi domeniu terapeutic îngust. Dacă se constată abateri de la Css dorită, se face o ajustare a posologiei.

Astfel,

D nouă = (Css dorită / Css găsită) . D utilizată

D nouă = (Cssmax dorită/Cssmax găsită) . D utilizată

D nouă = Css min dorită / Css min găsită) . D utilizată

Spre exemplu, în cazul teofilinei, la care $t1/2 = \tau = 6$ ore; domeniul terapeutic = 10–20 μg/ml; D = 300 mg, la determinarea concentraţiilor plasmatice s–a găsit în starea staţionară Css găsită = 25 mg /litru. Se cere un nou regim, pentru a realiza Css dorită = 15 μg/ml.

D nouă = (15 μg/ml / 25 μg/ml) .300.000 μg = 180 mg care se vor administra tot la 6 ore.

Dintre cauzele modificării parametrilor farmacocinetici, mai frecvente şi totodată cu consecinţe serioase pentru posologie, amintim cîteva: influenţa vîrstei (posologia la copii şi batrîni), insuficienţa renală, hemodializa.

3.7.1.7.Posologia la copii

Cele mai multe reguli sunt bazate pe vîrstă şi greutate, dar acestea se pare că nu sunt satisfăcătoare. Ele nu se pot aplica la sugari; calculul după virstă conduce la erori deoarece există diferenţe importante de greutate petru aceeaşi vîrstă; calculul după greutate conduce la subdozare la nou nascuţi şi sugari. Se admite ca fiind mai corespunzătoare regula bazată pe suprafaţa corporală.

In tabelul următor sunt redate cîteva caracteristici ale copilului faţă de adult care determină o anumită fracţie de medicament la copil faţă de doza adultului

Vîrsta (ani)	Greutatea (kg)	Greutatea faţă de adult (%)	Suprafaţa corporală (m^2)	Suprafaţa faţă de adult (%)	Doza copilului faţă de a adultului după suprafaţa corporală
1/4	6	8	0,3	17	1/6
1/2	7,5	11	0,35	20	1/5
1	10	15	0,43	25	1/4
3	15	22	0,59	34	1/3
7,5	24	37	0,90	52	1/2
12	38	58	1,20	70	2/3
Adult	70	100	1,80	100	1

Regula lui Clark bazată pe greutatea copilului se mai foloseşte pentru copii peste 2 ani

Doza copilului = (Doza adultului . Greutatea copilului în kg) / 70

Avînd în vedere variaţii importante ale greutăţii corporale la copii înfolosirea acestei formule se recomandă şi utilizarea unui factor de corecţie a masei corporale cu care să se înmulţească doza obţinută a copilului:

F	Masa corporală (kg)
2	10–16
1.5	< 36
1.25	< 56

Regula bazata pe suprafaţa corporală foloseşte relaţia:

Doza copilului = doza adultului . (suprafaţa corporală a copilului / suprafaţa corporală a adultului)

Suprafaţa corporală a a dultului este 1,72 m^2 . Formula nu se foloseşte la nou nascuţi.

Pentru determinarea suprafeţei corporale se foloseşte o formulă sau o nomogramă bazată pe greutate şi înălţime (fig. 1)

fig.8.8 Lesne
Fig.1 Nomogramă pentru determinarea suprafeţei corporale

Ecuaţia mai cunoscută pentru determinarea suprafeţei corporale este cea a lui Du Bois şi Du Bois:

$S = G^{0,425} \cdot I^{0,725} \cdot 71,84/10^4$

unde G este greutatea, I este înălţimea iar S este suprafaţa în m^2

3.7.1.8.Calcul posologic la bătrîni

Farmacocinetica substanţelor medicamentoase suferă modificări la bătrîni, ceea ce reclamă modificări în posologie.

Vd batrîni = Vd adulti (A–B)(vîrsta –25) / A

A = 54,25 la bărbaţi
A = 49,25 la femei

B = 0,2 la bărbaţi
B = 0,13 la femei

t1/2 batrîni = t1/2 adult /kel {[(A – 0,988)(vîrsta –25) – 1] /A} fu + 1

A = 120,7 la bărbaţi
A = 105,9 la femei
iar fu este fracţia de substanţă medicamentoasă eliminată nemodificat pe cale renală

Cunoscînd că $Css = FD / Vd.kel.\tau$

se poate folosi această ecuaţie în care valorile lui Vd şi kel sunt cele caracteristice subiecţilor în vîrstă, bătrîni.

Există şi alte recomandări pentru determinarea mărimii dozei de menţinere la bătrîni:

Dbatrîni = [(140 – vîrsta în ani) . (Suprafata corporală în m^2) / 153] . D adult

Dbatrîni =[(140–vîrsta în ani) (Greutatea în $kg)^{0,7}$ / 1660] . D adult

3.7.1.9.Adaptări posologice în insuficienţa renală

In insuficienţa renală doza de atac nu trebuie modificată faţă de bolnavul cu funcţia renală normală, cu condiţia ca volumul de distribuţie să rămînă nemodificat, căci acţiunea terapeutică necesită aceeaşi doză.

Incetinirea eliminării substanţei medicamentoase în insuficienţa renală impune însă o ajustare a posologiei. Ea se bazează pre clearance–ul substanţei medicamentoase libere:

Cl total = Clrenal + Cl extrarenal
t1/2 = 0,693 . VD al substanţei medicamentoase libere / Cl substanţei libere

O medă de ajustare posologică se bazează pe **Css**

Există trei posibilităţi:
–schimbarea intervalului dintre doze
–schimbarea dozei de menţinere
–schimbarea dozei şi intervalului de dozare

$Css = FD / Vd.kel.\tau$

F şi Vd rămîn practic nemodificate, deci la bolnavul cu insuficienţă renală (r):

$Cssr = Css = Dr / kelr.\tau r = D / kelr$

In primul caz: D = Dr dar $\tau r > \tau$

$\tau r = \tau\ (kel / kelr)$

In acest caz τr trebuie prelungit în funcţie de valorile kel / kelr

In al doilea caz,

$\tau = \tau r$; Dr < D ; Dr = D (kelr / kel)

Dr ar trebui redusă în funcţie de valorile kelr / kel

In al treilea caz,

suferă modificare atît τr cît şi Dr.
$(Dr/\tau r) . (\tau / D) = kelr / kel$

Cînd în practică nu se poate reduce doza şi nici nu se poate prelungi intervalul de dozare se recurge la cazul trei.

Clcr se poate determina şi experimental:

Clcr = V.U / P

unde V este volumul urinii în 24 ore (ml); U = concentraţia creatininei în urină (μg/ml); P = concentraţia creatininei în lasmă (μg/ml). Valoarea care se obţine în ml/24 ore se exprimă în ml/min prin împărţire cu 1440 (24 ore x 60 min) .

Constanta de viteză a excreţiei la bolnavul renal influenţează atît măromea dozei cît şi intervalul de dozare:

D /kel = Dr / kelr

kel.τ = kelr .τr

Intr–un caz particular, reducerea funcţiei renale la jumătate, deci micşorarea valorii kelr la jumătate din kel, va impune în posologie fie o reducere a dozei la jumătate, fie o dublare a intervalului de dozare.

Dificultatea calculării kelr în situaţia nui bolnav în stare critică, face apel la clearance–ul creatininei (Clcr). Creatinina este un produs al metabolismului muscular şi are un Clcr=120 ml/min la adultul cu funcţia renală normală. Clcr se poate determina cu ajutorul unor nomograme sau cu formule

fig.8.32 Lesne
Fig.3 Nomogramă pentru calcularea clearance–ului creatininei

Clcr la bărbaţi(ml/min) = [(140 – vîrsta) . Greutatea în kg]/ 72 . Creatinina serică

Clcr la femei(ml/min) = [(140 – vîrsta) . Greutatea în kg]/ 85 . Creatinina serică

Alt mod de estimare,pentru vîrsta între 25–50 ani şi greutate corporală între 60–80 kg:

–bărbaţi: Clcr= 100 / Creatinina serică –12

–femei: Clcr = 80 / Creatinina serică – 7

Există o relaţie liniară între Clcr şi constanta de viteză a eliminării:

kel = knr + a. Clcr
unde knr este constanta de viteză a eliminării extrarenale (nonrenale), iar a este o constantă de proporţionalitate.

In reprezentare grafică a valorii kel în funcţie de Clcr se obţin drepte cu pante diferite, (fig.4) după cum eliminarea substanţei medicamentoase se face complet prin rinichi(1), complet extrarenal (2) sau princele două mecanisme (3).

din manuscris sau fig.8.3 Lesne
Fig. Modul de eliminare al substanţei medicamentoase şi relaţia kel cu Clcr

In funcţie de valoarea găsită a lui kelr în funcţie de Clcr se va ajusta prin calcul şi doza în insuficienţa renală.

O altă metodă se bazează pe Css max.

$Css\ max = FD/Vd\ (1 / 1–e^{–kel.\tau})$

Intrucît F şi Vd rămîn constante,

$D / 1–e^{–kel.\tau} = Dr /1–e^{–kelr.\tau r}$

–Cînd D=Dr şi $\tau r > \tau$

$e^{–kel.\tau} = e^{–kelr.\tau r}$

$\tau r = \tau(kel/kelr)$

– cînd t=tr şi Dr < D

$Dr = D\ (1–e^{–kelr.\tau})\ /\ (1–e^{–kel.\tau})$

Utilizarea acestor ecuaţii are avantajul că menţine o diferenţă mică între Cmax şi Cmin.

3.7.1.10.Adaptarea posologică în hemodializă

In insuficienţa renală importantă hemodializa este o cale de excreţie alternativă pentru creşterea clearance–ului substanţelor toxice ale organismului. Dacă bolnavul este tratat c medicamente, cronic, trebuie ţinut seama de hemodializă care poate elimina şi substanţe medicamentoase, pentru a asigura o posologie suficientă a acestora.

In practica medicală s–a constatat că există medicamente care necesită o administrare suplimentară după hemodializă: anminoglicozide(gentamicină, amikacină, etc), cefalosporine (cefalotina, cefazolina, cefuroxima, cefalexina,etc), peniciline (carbenicilina, ampicilina, etc), citostatice (metotrexat, fluorouracil, ciclofosfamidă,etc), şi altele (aminofilină, fenobarbital, salicilaţi, cicloserină), etc.

Clearance–ul hemodializei, Cld, este:

$Cld = DS\ (A–V)/A$

unde DS este debitul sanguin prin dializor, A este concentraţia medicamentoasă în sîngele arterial care intră în dializor, V este concentraţia în sîngele ce părăseşte dializorul, analog returului venos.

factorul de extracţie (A–V) / A este în funcţie de masamoleculaă a substanţei medicamentoase, de suprafaţa membtranei de diliză şi de permeabilitatea sa.

$Cld = Qtot / Atmed$

Qtot = cantitatea totală regăsită în dializat la sfîrşitul dializei;

Atmed = concentraţia arterială la timpuml tmed ce corespunde la jiumătatea perioadei de dializă

Eliminarea substanţelor medicamentoase în hemodializă se face prin eliminaea obişnuită a organismului, kel şi prin cea a dializorului, kdial

Cantitatea din organism:

$Q = Qo.e^{-(kel + kdial).t}$

unde t este durata dializei

kel = Cltot / Vd

kdial = Cld / Vd

t1/2 dial = 0,693.Vd / (Cltot + Cld)

Fracţia de substanţă eliminată datorată dializei:

f = Cld / (Cltot + Cld)

Există unele intoxicaţii care de asemenea pot beneficia de dializă, şi ca răspuns clinic favorabil: aminoglicozide, barbiturice, bromuri difenilhidantoina, glutetimida, litiu, meprobamat, salicilaţi, etc.

După administrarea unei substanţe medicamentoase i.v. se atinge o Cmax. Concentraţia plasmatică scade conform cineticii sale aytingînd o Cpredial o concentraţie anumită înaintea începerii dializei. Ea scade în timpul dializei, mai rapid decît înainte, atingînd la sfîrşitul dializei Cpostdial.(fig)

manuscris
Fig. Concentraţia plasmatică inainte, pe durata şi după dializă

Cu ajutorul acestor valori de concentraţie se pot calcula kel, kdial, Vd.

Vd= D / (Cmax –Co); Co = 0 iar Vd se calculează din doza administrată şi Cmax ralizat după injectarea i.v. sau terminarea perfuziei medicamentoase.

Din valorile de concentraţie între două dialize succesive se calculează t1/2; din valorile de concentraţie la începutul şi terminarea dializei se poate calcula t1/2 dial. Cu ajutorul acestro valori se calculează kel respectiv keldial. Acesti parametri pot fi utilizati apoi în posologie. Spre exemplu, se poate afla doza de medicament care prin perfuzare după dializă, realizează o anumită concentraţie plasmatică terapeutică:

D = (Cmax dorită – Cpostdial) . Vd

BIBLIOGRAFIE

1.Leucuta S.E.: Farmacocinetica în terapia medicamentoasa. Editura Medicala, Bucuresti, 1989
2.Rowland M., Tozer N.: Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980
3.Evans W.E.,Schentag J.J., Jusko W.J.: Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics Inc.,San Francisco,1980
4.Ritschel W.A.: Graphic approach to clinical pharmacokinetics. 2nd ed., J.R.Prous Publishers,Barcelona, 1984

3.8. FARMACOCINETICA ŞI INDIVIDUALIZARA TERAPIEI MEDICAMENTOASE

3.8.1.VARIABILITATEA în RASPUNSUL LA MEDICAMENTE. VARIABILITATEA PARAMETRILOR FARMACOCINETICI

Deşi specia umană este omogenă, există diferenţe între indivizi, inclusiv în ceea ce priveşte felul în care răspund la medicamente. Există diferenţe care au un substrat genetic, variabilitate determinată de boală, de vîrstă şi sex, de alte medicamente,etc. Chiar dacă după administrarea unui medicament la pacienţi care răspund asemănător la terapie, încazul în care doar un număr redus se constată un răspuns diferit, pentru evitarea toxicităţii la aceştia regimul de dozare trebuie redus. Ca urmare, datele globale, medii, generale despre farmacocinetică sunt folositoare ca ghid, dar în final informaţia referitoare la pacient este cea mai importantă.

Pentru terapia medicamentoasă este deci important să se poată evalua dacă variabilitatea în răspunsul la medicament este dată de variabilitate în farmacocinetică, în farmacodinamie sau în ambele. Referindu–ne la farmacocinetică, trebuie cunoscuţi **parametrii care se modifică în prezenţa unei surse de variabilitate**. Pe această bază se poate efectua o individualizare a regimului de dozare ccea ce va duce la răspuns terapeutic optim în condiţii de siguranţă clinică.

In continuare se vor prezenta factori care pot influenţa parametrii farmacocinetici.

3.8.1.1.Factori biologici

3.8.1.1.1.Genetica

Farmacogenetica studiază influenţa variaţiilor ereditare asupra răspunsului la medicament. Modul transmiterii moştenirii genetice poate fi monogenic sau poligenic după cum este transmis de o genă într–un singur loc sau în mai multe locuri. Condiţiile controlate monogenic sunt detectate ca răspunsuri anormale la medicamente, cum este idiosincrazia. Ele se descoperă din studii populaţionale. Variaţiile controlate poligenic se detectează în studii cu gemeni. Atunci cînd există o diferenţă distinctă a unei anumite caracteristici, ea poartă numele de polimorfism.

Unele condiţii genetice care influenţează farmacocinetica unor medicamente se vor trece în revistă pentru exemplificare.

Acetilarea lentă este determinată de o enzimă atipică, N–acetiltransferaza din ficat ceea ce face ca spre deosebire de acetilatorii rapizi, acetilatorii lenţi să prezinte semne de toxicitate. Medicamentele care produc răspunsul sunt: izoniazida, procainamida, hidralazina, sulfasalazina, fenelzina, dapsona, şi multe sulfamide.

După administrarea succinilcolinei pentru efectul paralizant muscular în vederea unor intervenţii chirurgicale, dispare în cîteva minute după întreruperea administrării medicamentului, deoarece este hidrolizată la compuşi inactivi, colina şi

monosuccinilcolina de către pseudocolinesterazele din plasmă şi ficat. La unii pacienţi însă blocarea neuromusculară persistă cîteva ore după încetarea perfuzării, deoarece hidroliza este mult mai lentă ca de obicei. Cauza este enzimă atipică a cărei afinitate pentru succinilcolină este de 100 de ori mai mică.

In exemplele citate modificarea farmacocineticii are loc în procesul de metabolizare. Pe lîngă esemplele citate trebuie menţionat faptul că genetica este şi o mare sursă de variabilitate în inducţia enzimatică. Eliminarea renală nu este în aceeaşi măsură controlată genetic.

3.8.1.1.2.Influenţa vîrstei

Diferenţe uneori semnificative există între farmacocinetica unor substanţe medicamentoase la adulţi pe de o parte şi la copii şi bătrîni pe de altă parte.

In cazul copiilor trebuie avut în vedere faptul că există o modificare rapidă organică şi fiziologică precum şi modificări rapide legate de evoluţia stării de boală.

La nou născut lipsa de maturare a funcţiei renale şi hepatice impune o reducere a vitezei de administrare a medicamentelor. La sugar există de asemenea o rapidă evoluţie a unor funcţii fiziologice care antrenează modificări în farmacocinetică. La aceste categorii de vîrstă nu este posibilă prevederea exactă a clearance–ului şi nici a regimului de dozare. Supravegherea continuă medicală şi monitorizarea medicamentelor cu indice terapeutic mic este indicată care extrem de utilă.

La copii s–au elaborat diferite metode de calcul a dozelor . Acestea s–au menţionat la cap. Regimuri de dozare. Se pare că suprafaţa corporală se corelează mai bine decît greutatea corporală cu necesităţile unui regim de dozare.

La bătrîni există o scădere a clearance–ului metabolic şi deci o prelungire a eliminării substanţelor medicamentoase prin biotransformare hepatică. De asemenea există o scădere marcată şi progresivă a funcţiei renale şi deci a eliminării nemodificate a substanţelor medicamentoase. La 80 ani necesarul medicamentos al unei doze este de cca 70% din cea a adultului. La cap.Regimuri de dozare s–au descris metode pentru calcularea posologiei la bătrini.

3.8.1.2.Starea de boală

Regimul obişnuit de dozare al unor medicamente trebuie modificat în pacienţi cu insuficienţă renală, insuficienţă hepatică, insuficienţă cardiacă congestivă, afecţiuni gastrointestinale, etc.

3.8.1.2.1.Insuficienţa renală

Pentru substanţele medicamentoase care se excretă nemodificat în urină, timpul de înjumătăţire biologică este prelungit în insuficienţa renală. Dacă posologia nu se

adaptează, acest medicament se acumulează în cazul unui tratament cronic. Acumularea prezintă un risc crescut la medicamentele cu indice terapeutic mic. Un exemplu il reprezintă gentamicina (fig.3.25)

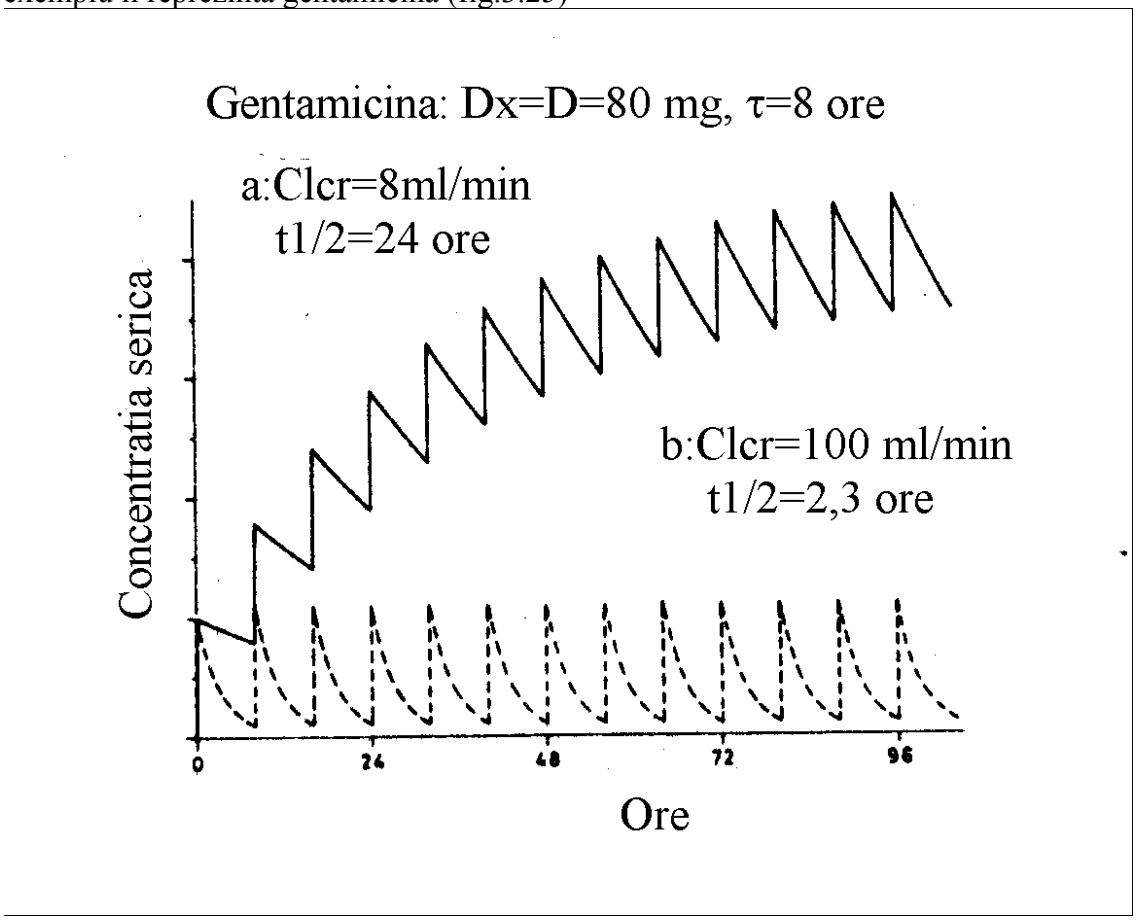


Fig.3.25 Acumularea gentamicinei în insuficienţa renală

Curba b arată concentraţia plasmatică a gentamicinei în funcţie de timp la un pacient cu funcţia renală normală (Clcr=100 ml/min) după administrarea de doze repetate de 80 mg tot la 8 ore. Acumularea este prezentată în curba a după administrarea aceleeaşi posologii la un pacient cu insuficienţă renală (Clcr= 8 ml/min).

Adaptarea posologiei în caz de insuficienţă renală s–a discutat la cap. Regimuri de dozare.

3.8.1.2.2.Insuficienţa cardică

Insuficienţa cardiacă şi afecţiunile circulatorii se caracterizează în general prin scăderea perfuzării vasculare a unor organe. Un astfel de fennomen la nivelul locurilor de absorbţie, spre exemplu în tractul gastrointestinal, determină o absorbţie neregulată. Atunci cînd se doreşte un răspuns rapid este nevoie de administrarea i.v.

Perfuzarea diminuată a diferitelor ţesuturi poate fi însoţită de redistribuirea debitului cardiac. Creşte fracţia din debitul cardiac în favoarea inimii şi creerului. Deci un procent mai însemnat din doză va ajunge la aceste organe. În schimb scade perfuzarea organelor de eliminare cum sunt ficatul şi rinichii. În consecinţă timpul de înjumătăţire

biologică a substanţelor medicamentoase care se elimină prin aceste organe va fi prelungit. O importanţă mai mare a acestui fenomen o reprezintă substanţele medicamentoase care au un clearance intrinsec crescut. În aceste cazuri debitul sanguin este un factor limitant al eliminării. Cum debitul sanguin este micşorat, extracţia prin organul de eliminare scade (propranolol, lidocaină).

Reducerea fluxului sanguin hepatic şi hipoxia organului face ca şi activitatea enzimelor hepatocelulare să fie diminuată.

Volumul de distribuţie al substanţelor medicamentoase este de asemenea micşorat, ceea ce produce niveluri plasmatice mai crescute.

In consecinţă, în cazul insuicienţei cardiace congestive, este nevoie de o modificare a posologiei, în sensul unei micşorări a dozei sau a creşterii intervalului dintre doze la administrarea unor substanţe medicamentoase, a căror farmacocinetică este modificată de starea de boală.

3.8.1.2.3.Insuficienţa hepatică

Ficatul este organul principal din organism în care are loc biotransformarea substanţelor medicamentoase a căror structură chimică permite aceasta. Reducerea activităţii enzimelor microzomiale hepatice determină o prelungire a timpului de înjumătăţire biologică a substanţelor medicamentoase metabolizabile în ficat.

S–a constatat că o modificare mai însemnată a farmacocineticii are loc în cazul cirozei hepatice . În cazul hepatitei virale acute clearance–ul hepatic al unor substanţe medicamentoase este prelungit, dar la altele nu se modifică semnificativ.

Influenţa unor factori genetci se poate suprapune peste influenţa afecţiunii hepatice. Metabolizarea unor substanţe medicamentoase eeste sub control genetic (fenilbutazona). Pe de altă parte farmacocinetica unei substanţe medicamentoase poate fi modificată cu vîrsta .

Este nevoie de asemenea de a face delimitarea între eliminarea hepatică şi renală a substanţei medicamentoase. Nifedipina se metabolizează, biodisponibilitatea să după administrare orală se bulează la cirotici. Dar insuficienţa renală nu influenţează epurarea să din organism dacă funcţia hepatică nu este alterată.

In cazul insuficienţei hepatice pe lîngă diminuarea activităţii enzimatice un alt motiv al prelungirii timpului de înjumătăţire biologică îl constituie dezvoltarea unor colaterale care conduc sîngele din vena portă spre circulaţia generală ocolinfd ficatul. În acest fel biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase administrate oral, care în mod obişnuit suferă un important efect al primului pasaj hepatic, va creşte.

O altă modificare a clearance–ului hepatic se datorează modificării legării de proteinele plasmatice. Scăderea legării de proteine, creşte fracţia liberă disponibilă pentru distribuţie, creşte volumul de distribuţie, scăzînd cantitatea prezentă în plasmă fenilbutazona, fenitoina,propranolol). Or scăderea concentraţiei sanguine va reduce elminarea hepatică, iar timpul de înjumătăţire creste.

Pentru unele substanţe medicamentoase există mai multe căi de metabolizare. Or afecţiunile hepatice nu influenţează în egală măsură aceste mecanisme de biotransformare. Spre exemplu, diazepamul suferă o prelungire a eliminării prin diminuarea metabolizării intrinsece. Dar oxazepamul care nu suferă metabolizare oxidativă ci doar de conjugare, nu îşi modifică eliminarea hepatică în cazul insuficienţei organului datorată bolii.

3.8.1.3.Interacţiunile medicamentoase

Terapia medicamentoasă utilizează de multe ori cîteva medicamente care se admiistrează concomitent, sau succesiv, pe lungi perioade de timp, fie datorită efectului benefic al unor asocieri, fie nevoii de a trata mai multe afecţiuni prezente în acelaşi timp. Alteori un pacient primeşte medicamente diferiite prescrise de medici diferiţi, fără ca aceştia să cunoască prescripţia recomanadă de celălalt. Există de asemenea numeroase cazuri de automedicaţie sub forma polifarmaciei.

Interacţiunile medicamentoase reprezintă modificări ale farmacocineticii sau farmacodinamiei unei substanţe medicamentoase de către un alt medicament administrat concomitent sau succesiv primului medicament. Interacţiunile medicamentoase pot prezenta un risc terapeutic şi de aceea ele trebuie evitate, iar cînd apar să se intervină, dependent de mecanismul lor, pentru a înlătura cît mai rapid consecinţele nedorite, cel mai adesea efecte secundare sau toxice.

Literatura prezintă numeroase interacţiuni medicamentoase, dar cele care trebuie luate serios în seamă sunt cele care au consecinţe clinice importante.

Interacţiunile farmacocinetice sunt cele care apar în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi excreţie.

Modificarea absorbţiei se poate manifesta atunci cînd pacientului tratat cu un anumit medicament i se administrează încă unul, care micşorează biodisponibilitatea primului medicament. În acest caz este necesară creşterea cantităţii primului medicament spre a menţine nivelul terapeutic optim. O problemă poate să apară dacă se întrerupe administrarea celui de al doilea medicament, fără a micşora viteza de administrare a primului, ceea ce va conduce la niveluri plasmatice crescute ale acestuia. Aceste interacţiuni au importanţă clinică numai dacă prin scăderea sau creşterea nivelului medicamentos plasmatic acesta părăseşte domeniul terapeutic. Pentru medicamentele cu indice terapeutic mic aceste situaţii prezintă riscuri potenţiale de subdozare respectiv supradozare.

In faza distribuţiei substanţei medicamentoase absorbite un fenomen important din punct de vedere al interacţiunilor farmacocinetice îl reprezintă deplasarea unei substanţe medicamentoase de pe locul de legare cu proteinele plasmatice, de către un alt medicament. Acest fenomen devine important în următoarele condiţii. Substanţa administrată iniţial este puternic activă, are indice terapeutic mic, se leagă reversibil de proteine în proporţie mare, fracţiunea liberă redusă procentual fiindînsă responsabilă de efectul terapeutic; substanţa care deplasează se leagă mai puternic decît prima şi are un

timp de înjumatăţire biologică lung. În aceste condiţii agetul de deplasare are timp suficient de lung spre a efectua deplasarea de pe proteine a substanţei puternic active, a cărei fracţie liberă în plamă creşte de foarte multe ori, ceea ce poate avea consecinţe clinice grave. Un exemplu de acest tip de interacţiuni îl constituie deplasarea varfarinei de către fenilbutazonă, efectul clinic nedorit fiind apariţia de hemoragii din cauza procentului ridicat de anticoagulant liber.

In faza farmacocinetică a metabolizării se pot produce interacţiuni farmacocinetice legat de procesele de inducţie şi inhibiţie enzimatică.

Administrarea pe o perioadă lungă de timp a unor medicamente cum sunt barbituricele (fenobarbitalul) determină o creştere a cantităţii enzimelor hepatice capabile să metabolizeze alte substanţe medicamentoase ori chiar a inductorului. Consecinţa acestui proces este fie diminuarea concentraţiilor inductorului (autoinducţie enzimatică), fie în cazul administrării altui medicament, o creştere a vitezei şi cantităţii de substanţă medicamentoasă metabolizată, comparativ cu situaţia cînd aceasta s–ar fi administrat în absenţa inductorului. O consecinţă periculoasă poate să apară dacă cel de al doilea medicament se administrează în cantitate mai mare spre a menţine nivelul terapeutic dorit, iar inductorul încetează să se mai administreze, fapt care creşte nivelul plasmatic al celui de al doilea medicament (fenobarbital şi fenitoină administrate ca antiepileptice).

In cazul inhibiţiei enzimatice unele medicamente reduc producţia de enzime,ceea ce face necesară micşorarea cantităţii unui alt medicament administrat succesiv sau concomitent. Disulfiramul diminuă metabolizarea alcoolului cu riscul creşterii cantităţii de acetaldehidă, sulfamidele permit creşterea bilirubinei libere la nou născuţi cu risc de pătrundere a acesteia în creer.

In faza excreţiei renale interacţiunile medicamentoase pot să se manifeste fie în procesul excreţiei active (probenecidul seleagă mai puternic de transportor decît penicilina, care este deplasată şi rămîne în organism mai multă vreme), fie la nivelul reabsorbţiei pasive în tubii distali. În acest caz medicamentele acide (barbiturice, sulfamide, etc) sunt eliminate mai rapid dacă urina se alcalinizează, în timp ce substanţele medicamentoase baze slabe (amfetamina) vor fi reabsorbite şi prin prelungirea timpului de înjumătăţire biologică îşi vor prelungi efectul.

In toate fazele farmacocineticii, pot avea loc deci interacţiuni între două sau mai multe medicamente, a căror consecinţă este modificarea parametrilor farmacocinetici, îndeosebi modificarea timpului de înjumătăţire biologică. Acest fapt determină modificări în intensitatea şi durata acţiunii farmacodinamice, cu posibile consecinţe terapeutice şi de siguranţă clinică.

BIBLIOGRAFIE

1.Benet L.Z., Massoud N., Gambertoglio J.G.: Pharmacokinetic basis for drug treatment. Raven Press, New York, 1984
2.Leucuta S.E.: Farmacocinetica în terapia medicamentoasa. Editura Medicala, Bucuresti, 1989
3.Rowland M., Tozer N.: Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980
4.Evans W.E.,Schentag J.J., Jusko W.J.: Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics Inc., San Francisco,1980

4.BIODISPONIBILITATE, BIOECHIVALENTA

Biodisponibilitatea este un concept care se referă la o caracteristică biologica a medicamentului: marimea şi viteza absorbţiei substanţei medicamentoase din preparatul farmaceutic în circulaţia generală. Determinarea ei se leagă de obiectivul realizarii unor produse medicamentoase cu o biodisponibilitate reproductibila, la un medicament al unei companii farmaceutice. Bioechivalenţa se referă la biodisponibilitatea egală a două produse farmaceutice, evaluată în condiţii standardizate la acelaşi grup de voluntari sănătoşi. Determinarea ei se face la produsele generice în comparatie cu produsele inventatorului spre a asigura aceeaşi calitate biologică a ambelor sortimente. Existenţa unei bioechivalenTe a sortimentelor unor producători diferiţi face ca ele să popată fi considerate interschimbabile, deoarece se aşteaptă să producă aceleaşi efecte terapeutice.

4.1.BIODISPONIBILITATEA

4.1.1.Consideraţii generale

Biodisponibilitatea se referă la cantitatea relativă de substanţă medicamentoasă din doza administrată sub forma unui produs farmaceutic, pe o anumită cale de administrare, care s–a absorbit nemodificată în circulaţia generală (mărimea absorbţiei), precum şi viteza cu care acest proces are loc (viteza absorbţiei). Mărimea absorbţiei este parametrul cantitativ al biodisponibilităţii care are o importanţă mai mare în cazul medicamentelor care se adinistrează cronic. Viteza de absorbţie este parametrul cinetic cu importanţă mai mare în cazul medicamentelor care se folosesc în doze unice. De obicei biodisponibilitatea se determină în raport cu un preparat de referinţă, care poate fi soluţia injectabilă administrată pe cale intravenoasă, sau sub forma unei soluţii orale, dar şi un preparat farmaceutic care a beneficiat de o formulare riguroasă aşa cum sunt medicamentele inventatorilor, ale marilor companii de medicamente care înregistrează pentru prima dată pe piaţă un nou medicament. Determinarea biodisponibilităţii se face de obicei după administrarea medicamentelor la voluntari sănătoşi, în condiţii care să evite influenţa oricărui factor perturbator de medicaţie, prelevare a probelor, determinare cantitativă a concentraţiilor medicamentoase în probele biologice, factori fiziologici şi patologici, etc, cu excepţia formulării medicamentelor.

Alegerea parametrilor care se măsoară în studiile de biodisponibilitate se ace în strînsă legătură cu semnificaţia lor pentru acţiunea farmacologică (fig.4.1)

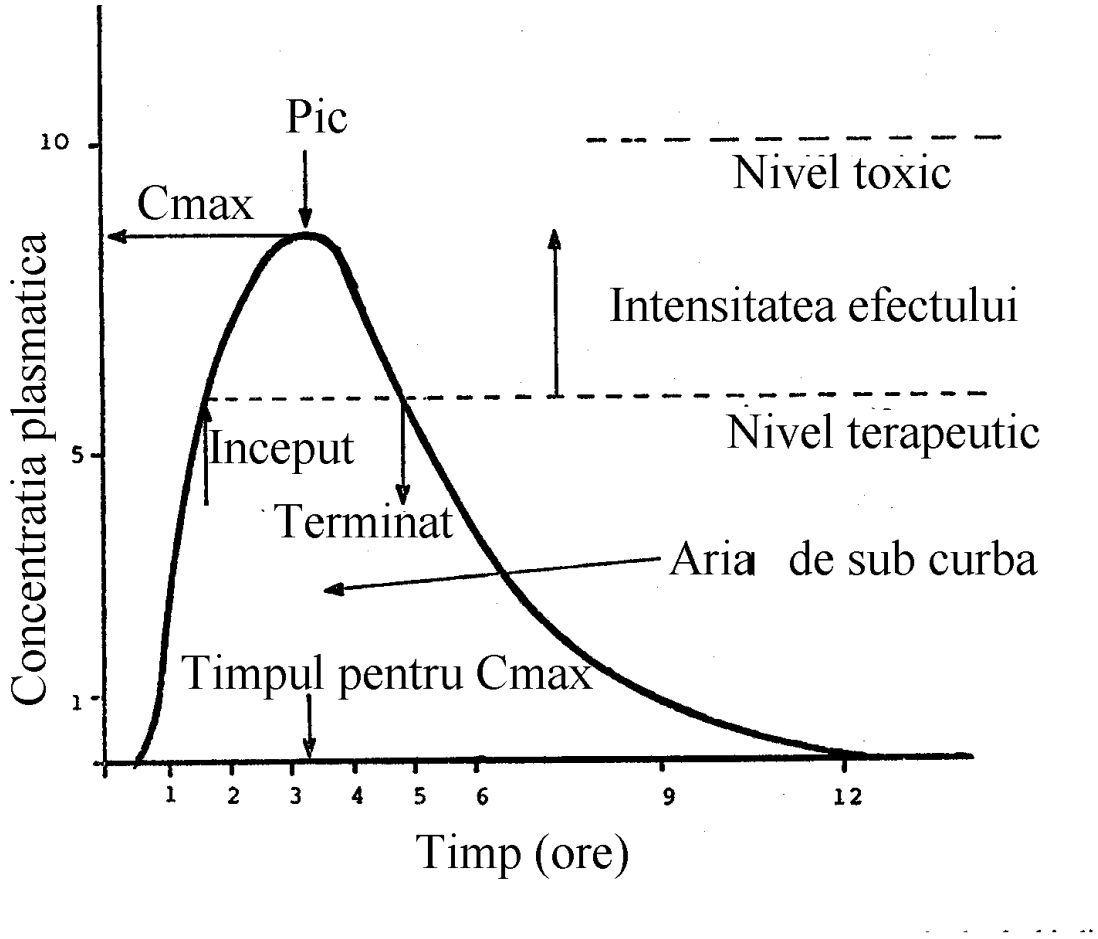


Fig.4.1 Corelaţia posibilă între parametrii farmacocinetici şi efectul farmacologic în studiile de biodisponibilitate după administrarea unei doze unice pe cale orală a medicamentului

Viteza absorbţiei va determina momentul începerii efectului farmacologic şi anume cel în care se realizează concentraţia terapeutică. Un parametru al vitezei de absorbţie care se observă în figură îl reprezintă timpul la care se realizează Cmax şi anume Tmax, cu cît acesta are o valoare mai mică, viteza de absorbţie este mai mare.Intensitatea efectului este dată de valoarea concentraţiei maxime, Cmax.
Aria de sub curba concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp sau aria de sub curbă (ASC) arată mărimea absorbţiei din doza administrată. Durata efectului este dată de perioada în care concentraţia plasmatică este superioară concentraţiei minime eficiente sau nivelului terapeutic pentru acel medicament.

Succesul transferului unei substanţe medicamentoase din produsul medicamentos în circulaţia generală poate fi asigurat de străbaterea următoarelor etape: cedarea la locul de absorbţie în sensul eliberării substanţei medicamentoase din preparatul farmaceutic şi dizolvarea sa; transferul substanţei medicamentoase dizolvate prin membrana biologică absorbantă; deplasarea substanţei medicamentoase de la locul absorbţiei în circulaţia generală. Este imperativ ca substanţa medicamentoasă să se dizolve înaintea absorbţiei. Or, variabilele de formulare ale preparatului farmaceutic, solubilitatea

substanţei medicamentoase şi propietăţile fizico–chimice ale moleculelor acesteia pot influenţa în mod diferit succesiunea proceselor menţionate. La acesetea pot contribui şi variabilele fiziologice de la locul de absorbţie. Din această cauză, etapa cedării substanţei medicamentoase din preparatul farmaceutic poate fi etapă limitantă a absorbţiei şi deci a biodisponibilităţii. În succesiunea proceselor suferite de substanţa medicamentoasă din forma farmaceutică pînă la locul acţiunii farmacologice etapei farmaceutice menţionată pînă acum îi succed etapa farmacocinetică şi etapa farmacologică. În această succesiune de procese, viteza procesului global este determinată de etaa cu viteza cea mai mică. De aceea biodisponibilitatea are o importanţă esenţială pentru răspunsul biologic şi efectul terapeutic. Biofarmacia se preocupă tocmai cu studiul factorilor de formulare ai medicamentelor, care pot influenţa efectul terapeutic.

4.1.2.Factori de formulare ai medicamentului care pot influenţa dizolvarea şi absorbţia substanţelor medicamentoase din forme farmaceutice solide de uz oral şi implicit biodisponibilitatea

In cele ce urmează se vor trece în evidenţă cei mai însemnaţi factori care pot influenţa biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase din preparatele farmaceutice. Detalii ale acestora s–au prezentat la cap. referitoare la dizolvare şi absorbţie.

Intrucît una din căile de administrare cel mai des folosite este cea orală, iar formele farmaceutice cu cea mai mare utilizare sunt cele solide (comprimate, capsule), se vor lua în considerare factorii biofarmaceutici întîlniţi în acest caz. La cap. Absorbţie s–au discutat aceşti factori în detaliu şi pentru toate formele farmaceutice.

Cînd o formă farmaceutică solidă de uz oral se înghite, ea va ajunge în tubul digestiv. În timpul traversării tubului digestiv va întîlni mari variaţii anatomice şi fiziologice. Dintre acestea două sunt esenţiale pentru cedarea substanţei medicamentoase din preparatul farmaceutic. Prima variabilă este concentraţia ionilor de hidrogen care prezintă o diferenţă de 10^7 ori între lichidul mucoasei gastrice şi intestinale. O a două variabilă este mărimea suprafeţei membranelor disponibilă pentru absorbţie, care se modifică semnificativ între diferite regiuni ale tractului gastrointestinal.

Intrucît mărimea suprafeţei şi micşorarea grosimii membranei absorbante favorizează intestinul faţă de alte regiuni pentru absorbîţie, viteza de evacuare a conţinutului stomacal în intestin influenţează în mod semnificativ viteza de absorbţie. De asemenea motilitatea gastrointestinală poate influenţa viteza cu care substanţa medicamentoasă ajunge la locul absorbţiei.

Pe lîngă procesul de absorbţie al substanţelor medicamentoase în tubul digestiv, acestea pot suferi şi procese de degradare fizico–chimică precum şi de metabolizare, înaintea absorbţiei în circulaţia generală. Acestea vor micşora cantitatea disponibilă. Rareori aceasta poate fi crescută (hidroliza unui precursor medicamentos, în tubul digestiv).

Odată ce forma farmaceutică ajunge la locul absorbţiei trebuie să cedeze substanţa medicamentoasă pe care o conţine. Aceasta reprezintă dizolvarea particulelor de

substanţă medicamentoasă. La cap.Dizolvarea s–au prezentat factorii care influenţează şi determină acest proces, descris cantitativ prin ec. Noyes–Whitney.

$dC / dt = (D/h).S(Cs – Ct)$

Dintre cei mai însemnaţi amintim:

–suprafaţa efectivă a particulelor, S

Cu cît suprafaţa particulelor este mai mare, creşte viteza de dizolvare. Ea poate creşte prin mişorarea mecanică a mărimii particulelor, sau prin adăugarea de excipienţi hidrofili la forma farmaceutică

– dezagregarea formei farmaceutice

Este avantajos ca forma farmaceutică să se dezagrege rapid, spre a elibera particulele substanţei mediczamentoase, în vederea dizolvării

–influenţa variabilelor de formulare şi ale procedeului de preparare

Variabilele de formulare şi tehnologice pot influenţa mărimea suprafeţei efective a particulelor şi în acest fel şi viteza de dizolvare. Dezagreganţii au un efect favorabil. Lubrifianţii în exces pot întîrzia procesul prin acţiunea lor hidrofobizantă. O forţă de comprimare crescută întîrzie dezagregarea. Excipienţii utilizaţi, sunt consideraţi inerţi, dar atît aceştia, cît şi variabilele tehnologice, în general ţinute "secrete" de fabricaţie pot influenţa semnificativ biodisponibilitatea. De aceea farmacistul trebuie să fie conştient de rolul lor şi să cunoască această proprietate a formei farmaceutice eliberate.

–Solubilitatea de saturare a substanţei medicamentoase, Cs

Solubilitatea substanţei medicamentoase este un factor determinant al gradientului de concentraţie care influenţează direct viteza de dizolvare. Ea poate fi influenţată de variabile fiziologice de la locul de dizolvare şi de variabile farmaceutice. Forma sării substanţei medicamentoase este un astfel de factor.

Sarea unei substanţe medicamentoase este mai solubilă decît forma să neionizată.

Valoarea pH–ului de asemenea influenţează acest proces, un pH care favorizează ionizarea va grăbi dizolvarea. Importanţa pH–ului este însemnată şi pentru formele farmaceutice acoperite cu polimeri, deoarece dizolvarea unora este dependentă de mărimea acestuia(cazul formelor gastrorezistente, enterosolubile, care se dizolvă doar la un pH superior valorii de cca 6,5).

Forma solvatată sau anhidră a substanţei medicamentoase au solubilităţi diferite.

Polimorfismul formelor cristaline este diferit, polimorfii metastabili avînd o solubilitate mai mare.

Complexarea ,fie a substanţei medicamentoase folosite în această stare, fie prin formarea în situ a complexului în sucurile digestive cu componenţi ai formei farmaceutice sau fiziologici, determină fie o creştere, fie o micşorare a solubilităţii.

Interacţiuni solid–solid, cum sunt cele care au loc în dispersiile solide, pot creşte viteza de dizolvare a substanţelor greu solubile.

–raportul dintre coeficientul de difuzie şi grosimea stratului staţionar de difuzie, D/h

Acesti factori sunt în mare măsură greu de controlat, dar ei pot influenţa viteza de dizolvare.

Etapa următoare după dizolvarea substanţei medicamentoase la locul absorbţiei o constituie transferul moleculelor prin membrana absorbantă, în circulaţia generală. La cap.Difuzia s–a prezentat pe larg acest proces. Proprietăţle fizico–chimice ale substanţei medicamentoase şi în special lipofilia să (coeficientul de repartiţie lipide/apă) vor influenţa în mod semnificativ absorbţia. Diferiţi factori pot însă modifica acest fenomen.

După absorbţie, substanţa medicamentoasă este preluată de torentul circulator. Fluxul sanguin este un factor semnificativ pentru acest proces, îndepărtarea substanţei medicamentoase de la membrana absorbantă fiind mai rapidă cu cît fluxul sanguin este mai mare. Factori fiziologici dar şi patologici pot influenţa semnificativ acest debit.

Cunoaşterea factorilor care influenţează absorbţia substanţei medicamentoase din forma farmaceutică şi potenţialul lor pentru mărimea şi viteza procesului, este importantă atît pentru cei care formulează şi prepară medicamente, cît şi pentru farmaciştii care eliberează medicamente. Prin formulare şi preparare se realizează forme farmaceutice avînd caracteristici biofarmaceutice diferite dar reproductibile, iar prin cunoaşterea lor de către cei care utilizează medicamentul se poate recomanda formularea optimă pentru dezideratul terapeutic dorit de medic.

4.1.3.Sistem de clasificare biofarmaceutică pentru produse medicamentoase de uz oral cu cedare imediată

Recent s–a elaborat un sistem de clasificare biofarmaceutică (SCB) pentru produsele medicamentoase cu cedare imediată care este luat în considerare de autorităţile de reglementare (Amidon G.L., Lennernas H., Sha P.V., Crson J.R.: A theoretical basis for a Biopharmaceutic Classification System . The correlation of in vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm.Res., 12, 413–419, 1995)

Acest sistem se bazează pe cercetarea mecanismelor fiziologice implicate în absorbţia substanţelor medicamentoase, şi a fost determinat de faptul că ipoteza pH–partiţiei are o valoare limitată în prevederea absorbţiei, datorită compexităţii fenomenelor fiziologice şi fizico–chiumice implicate în absorbţia intestinală a substanţelor medicamentoase.

Dizolvarea substanţelor medicamentoasqe este un proces necesar pentru a se putea desfăşura absorbţia substanţelor medicamentoase şi pentru a se obţine răspunsul clinic pentru cele mai multe substanţe medicamentoase administrate oral.

S–a constatat existenţa unei corelaţii bune între mărimea absorbţiei şi permeabilitatea membranei intestinale la animale şi la om.

Pe aceste constatări s–a elabora un model pentru dizolvarea şi absorbţia substanţelor medicamentoase greu solubile în apă. Parametrii care controlează absorbţia au fost aleşi sub forma a trei numere adimensionale:

numărul absorbţie (An)
–numărul dizolvare (Dn)
–numărul doză (Do)

care reprezintă procesele fundamentale ale permeabilităţii membranei, a dizolvării substanţei medicamentoase, respectiv a dozei.

Viteza de absorbţie din lumenul intestinal = $\iint_A .P_{eff} . C_{lumen} .dA$

(dubla integrală este peste întrega suprafaţă a tractului gastrointestinal)

unde:

A = mărimea surafeţei disponibile; P_{eff} = permeabilitatea efectivă a membranei; C_{lumen} = concentraţia substanţei medicamentoase la suprafaţa membranei intestinale

Masa totală (M) a substanţei medicamentoase absorbită la timpul t :

$$M(t) / Doză = \int_0^t \iint_A .P_{eff} . C_{lumen} .dA. dt$$

Aceste relaţii sunt generale deoarece suprafaţa poate avea orice formă iar concentraţia în lumen şi permeabilitatea pot avea orice dependenţă de poziţie şi timp. Peff este dependentă de poziţie şi timp.

Din aceste ecuaţii rezultă că dacă două produse medicamentoase care conţin aceeaşi substanţă medicamentoasă au acelaşi profil al concentraţiei în funcţie de timp la suprafaţa membranei intestinale, elevor avea aceeaşi viteză şi mărime a absorbţiei. Sau, dacă două produse medicamentoase au acelaşi profil al dizolvării in vivo în toate condiţiile luminale, ele vor avea aceeaşi viteză şi mărime a absorbţiei.

După cum s–a arătat, permeabilitatea şi solubilitatea sunt factorii primari determinanţi ai absorbţiei.

Studii experimentale au arătat că se poate determina permeabilitatea efectivă a membranei Peff la om, pentru orice tip de substanţă medicamentoasă, inclusiv cele care se absorb prin transport mediat de transportor, pe tot tractul gastrointestinal inclusiv rectul (Lennernas H.: Human jejunal effective permeability and its correlation with preclinical drug absorption models.: J.Pharm.Pharmacol., 49, 627–638, 1997).

Se poate determina astfel permeabilitatea efectivă in vivo folosind modele de permeabilitate cum sunt perfuzarea jejunală la şobolan, modelul Caco–2 şi segmente excizate de intestin folosind camera Ussing. S–a determinat Peff pentru un număr de substanţe medicamentoase. Există o bună corelare neliniară între mărimea absorbţiei la om (determinată farmacocinetic) şi permeabilitatea membranei in vivo (fig.4.2)

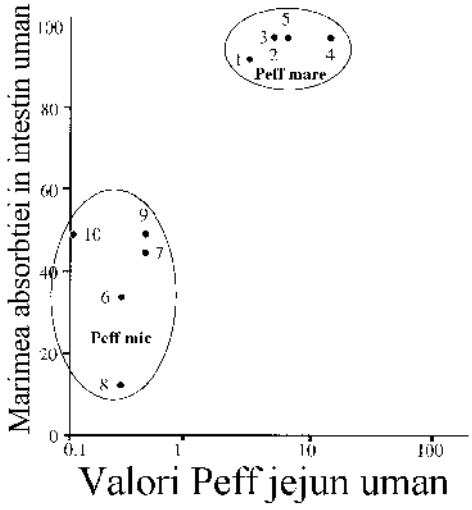


Fig.4.2 Relaţia dintre mărimea absorbţiei intestinale şi permeabilitatea jejunală măsurată la om (Peff 10^{-4} cm/s) pe scală logaritmică. (1 metoprolol; 2 antipirina; 3L–dopa; 4 naproxen; 5 carbamazepina; 6 atenolol; 7 terbutalina; 8 enalaprilat; 9 furosemida; 10 hidroclorotiazida)

Sistemul clasificării biofarmaceutice împarte substanţele medicamentoase în patru clase diferite, pe baza solubilităţii şi permeabilităţii (tabelul nr.4.1)

Tabelul nr.4.1 Corelări aşteptate in vitro– in vivo (IVIV) pentru produse cu cedare imediată, bazate pe clasa biofarmaceutică

Clasa	Solubilitate	Permeabilitate	Corelări aşteptate IVIV
I	Mare	Mare	Corelare de aşteptat dacă VD<VEG[x]
II	Mică	Mare	Corelare de aşteptat dacă VD vitro este similară cu VD vivo, afară de cazul cînd Doza e foarte mare
III	Mare	Mică	Absorbţia(permeabilitatea) este determinantă pentru viteză şi este de aşteptat o corelare limitată sau lipsă de corelare cu viteza de dizolvare
IV	Mică	Mică	Corelarea aşteptată ese limitată sau lipseşte(IVIV)

x VD=viteza de dizolvare ; VEG = viteza de evacuare gastrica

Clasa I. Substanţe medicamentoase cu solubilitate mare şi permeabilitate mare

Aceste substanţe medicamentoase se absorb bine (deşi biodisponibilitatea siustemică poate fi mică datorită efectului,primului pasaj) şi etapa limitantă de viteză este dizolvarea substanţei meicamentoase sau evacuarea gastrică dacă dizolvarea este foarte rapidă. Profilul dizolvării trebuie bine definit şi reproductibil pentru a asigura biodisponibilitatea. Se sugerează o specificaţie (prevedere) pentru produsele cu cedare imediată ca 85%să se dizolve în <15 minute. Substanţe medicamentoase cu permeabilitate mare şi solubilitate mare: dusopiramida, verapamil, teofilina, ketoprofen,etc.

Clasa II . Substanţe medicamentoase cu solubilitate mică şi permeabilitate mare

Profilul dizolvării lor trebuie să fie bine definit şi reproductibil.

Acesta este cazul în care numărul Dizolvare este mare şi numărul Absorbţie este mic, deci dizolvarea in vivo este etapa limitantă de viteză şi absorbţia este mai mică decît la substanţele medicamentoase din Clasa I. Deoarece conţinutul luminal şi membrana se schimbă de–a–lungul intestinului şi mai mult din intestin este expus la contactul cu substanţa medicamentoasă, profilul dizolvării va determina profilul concentraţiei de–a–lungul intestinului p§tru un timp mult mai mare şi absorbţia se va produce pe o pe o perioadă mai extinsă de timp. Profilul dizolvării trebuie să se determine pentru cel puţin 4–6 puncte şi la diferite valori de pH fiziologic. Sunt importante mediul de dizolvare şi metodele care reflectă procesul de control in vivo. Exemple de substanţe cu permeabilitate mare şi solubilitate mică: griseofulvina, cuclosporina, danazol.

Clasa III. Substanţe medicamentoase cu solubilitate mare şi permeabilitate mică.

Permeabilitatea este etapa limitantă de viteză a absorbţiei pentru această clasă de substanţe medicamentoase. Profilul dizolvării trebuie bine definit, totuşi simplificarea în prevederea dizolvării ca şi la Clasa I este aplicabilă pentru formele farmaceutice dozate cu cedare imediatăp cî,nd pătrunderea substanţei medicamentoase în intestin este controlată de viteza de evacuare gastrică. Atît viteza cît şi mărimea absorbţiei pot fi foarte variabile, dar dacă dizolvarea ste rapidă (85% în < 15 min) această variaţie va fi dată de variabilitatea tranzitului gastrointestinal, conţinutul luminal şi permeabilitatea membranei.Substanţe cu permeabilitate mică şi solubilitate mare: alendronat bifosfonat, captopril.

Clasa IV. Substanţe medicamentoase cu solubilitate mică şi permeabilitate mică.

Aceste substanţe medicamentoase prezintă probleme însemnate la administrarea orală. Numărul substanţelor medicamentoase care se încadrează în această clasă depinde de limitele precise folosite în clasificarea permeabilităţii şi solubilităţii. Aceste limite nu sunt încă precis delimitate, deşieste clar că domeniul critic al permeabilităţii pentru limita între permeabilitatea mică şi mare este între 0,5–1,5 . 10^{-4} cm/sec (fig.2). Precizia estimării mărimii absorbţiei n vivo din valorile Peff va fi mare pentru substanţele medicamentoase care au Peff sub sau peste acest domeniu critic. Exemple de substanţe cu permeabilitate mică şi solubilitate mică: mebendazol, neomicină;

Marele avantaj al SCB este că el identifică variabile cheie care controlează absorbţia substanţelor medicamentoase din produse cu cedare imediată şi fac posibilă clasificarea substanţelor medicamentoase şi raţionalizarea reglementărilor biofarmaceutice. SCB oferă o bază sănătasă pentru stabilirea corelărilor IVIV şi estimarea absorbţiei substanţelor medicamentoase pe baza unor proprietăţi fundamentale de importanţă fiziologică. SCB va îmbunătăţi procesul de alegere a substanţelor medicamentoase şi

formelor farmaceutice candidate în vederea dezvoltării medicamentelor cînd absorbţia orală este un factor critic.

4.1.4.Determinarea biodisponibilităţii

4.1.4.1.Determinarea farmacocinetică folosind valori ale concentratilor medicamentoase sanguine sau urinare

4.1.4.1.1.Determinarea vitezei de absorbţie

Absorbţia substanţelor medicamentoase după administrare orală sau intramusculară are loc de obicei printr–un proces cinetic de ordinul întîi carecterizat printr–o constantă de viteză ka sau prin timpul de injumataţire al absorbţiei, 0,693 / ka. Constanta de viteză a absorbţiei ka se determină din valori ale concentraţiilor plasmatice sau urinare prin metoda regresiei neliniare a celor mai mici patrate folosind un calculator, sau prin metoda rezidualelor, sau prin folosirea curbelor procentului neabsorbit în funcţie de timp.

In cap. Farmacocinetica dozei unice, s–au descris aceste modalităţi de determinare a constantei de viteză a absorbţiei.

4.1.4.1.2.Mărimea absorbţiei sau a biodisponibilitatii .

Biodisponibilitatea s–a definit prin mărimea şi viteza absorbţiei substanţei medicamentoase în circulaţia generală. Circulaţia generală cuprinde sîngele venos (exclusiv sîngele portal în faza absorbţiei) şi sîngle arterial. O substanţă medicamentoasă 100% biodisponibilă după administrare orală ar trebui să fie cedată integral din forma farmaceutică, să fie stabilă în sucurile digestive, să se absoarbă din lumen în venele mezenterice fără a fimetabolizată şi să treacă prin ficat fără a suferi metabolizare.

Metoda cea mai corespunzătoare de a determina cantitativ biodisponibilitatea unei substanţe medicamentoase este de a compara nivelurile medicamentoase plasmatice sau ale excreţiei urinare după administrarea unei doze unice pe cale orală sau intramusculară (sau în general după administrare extravasculară) cu cele după administrarea intravenoasă a unei soluţii a substanţei medicamentoase deoarece prin definiţie administrarea intravenoasă determină o biodisponibilitate de 100%.Se exclude din acest caz administrarea unuiprecursor medicamentos. Intrucît nu întotdeauna avem o soluţie care se poate administra intravenos, se compară medicamentul testat cu un medicament de referinţă, care poate fi o soluţie a substanţei medicamentoase care se administrează oral, sau o altă formă farmaceutică administrată oral, care a fost acceptată ca fiind de referinţă. În cazul comparării biodisponibilităţii unei forme farmaceutice administrată pe cale extracasculară cu doza administrată intravenos se determină biodisponibilitatea absolută. Atunci cînd se compară două forme farmaceutice

administrate pe aceeaşi cale de administrare extravasculară, se determină biodisponibilitatea relativă a preparatului testat faîă de cel de referinţă.

Determinarea farmacocinetică a biodisponibilităţii se consideră o cinetică independentă de doză, adică procesele de absorbţie şi eliminare sunt de ordinul întîi.

4.1.4.1.2.1.Determinarea biodisponibilitatii utilizind nivelurile medicamentoas plasmatice

Metoda cea mai frecventi utilizată pentru determinarea biodisponibilităţii (BD) este de a compara aria de sub curba concentraţiilor medicamentoase plasmatice în funcţie de timp după administrare orală (dar şi orice altă cale extravasculară) şi intravenoasă:

$$BD = (\int_0^\infty C.dt)_{or} / (\int_0^\infty C.dt)_{iv} \qquad \text{(ec.1)}$$

unde expresiile de la numărătorul şi numitorul fracţiei sunt aria de sub curba concentraţiilor plasmatice de la zero la infinit după administrarea orală, respectiv intravenoasă, a aceleeaşi doze a medicamentului.

După administrarea intravenoasă aria de sub curbă se poate scrie:

$$\int_0^\infty C.dt)_{iv} = (Qo/Vd.kel)_{iv} \qquad \text{(ec.2)}$$

unde Qo este doza intravenoasă, Vd este volumul de distribuţie iar kel este constanta de viteză a eliminării, de ordinul întîi.

După administrare orală,

$$\int_0^\infty C.dt)_{or} = F(Qo/Vd.kel)_{or} \qquad \text{(ec.3)}$$

unde F este fracţia din doză disponibilă.

Deşi ecuaţia s–a obţinut pe baza absorbţiei de ordinul întîi, ea este valabilă şi fără a ţine seama de cinetica de absorbţie.

Inlocind ec.2 şi ec.3 în ec.1 se obţine:

$$BD = F\,(Qo / Vd.kel)_{or} \,.\, (Vd.kel/Qo)_{iv} \qquad \text{(ec.4)}$$

Disponibilitatea unei substanţe medicamentoase măsurată prin compararea ariilor de sub curbă după administrarea orală şi intravenoasă ar fi egală cu F numai dacă doza administrată pe ambele căi de administrare este aceeaşi, iar constantele farmacocinetice Vd şi kel sunt independente de calea şi timpul de administrare. O micşorare a diferenţelor între aceste constante se poate face dacă administrarea celor două doze se face la acelaşi subiect. O precizie şi mai mare se obţine dacă se determină t1/2 după

administrarea intravenoasă precum şi după administrarea orală, ceeea ce ar permite corectarea variabilităţii intre subiecţi sau ia acelaşi subiect .

In acest caz :

$$F = \{ (\int_0^\infty C.dt)_{or} / (\int_0^\infty C.dt)_{iv} \} . (t_{1/2\ iv} / t_{1/2or})$$

In cazul modelului farmacocinetic bicompartimentat,

$$F = \{ (\int_0^\infty C.dt)_{or} / (\int_0^\infty C.dt)_{iv} \} . (\beta_{or} / \beta_{iv})$$

sau

$$F = \{ (\int_0^\infty C.dt)_{or} / (\int_0^\infty C.dt)_{iv} \} . (t_{1/2\ iv} / t_{1/2or})$$

Anumite substanţe medicamentoase nu se pot administra intravenos. În acest caz se determină biodisponibilitatea relativă, $F_{rel,}$ şi se compară aria de sub curbă după administrarea orală a dozei produsului de testat(ex: un comprimat) respectiv a produsului de referinţă (ex: soluţia substanţei medicamentoase):

$$Frel = \{ (\int_0^\infty C.dt)_{or\ test} / (\int_0^\infty C.dt)_{or referinţă} \} \qquad \text{(ec.5)}$$

Atunci cînd se administrează o doză unică pe cale extravasculară prelevarea probelor de sînge nu se face pînă la eliminarea totală a substanţei medicamentoa se din organism ci pînă ce nu se mai decelează concentraţii măsurabile cu metoda folosită.
Notăm concentraţia din ultima probă prelevată cu C^x iar timpul ultimei prelevări cu t^x.

Din valorile de concentraţii pînă la t^x se calculează aria de sub curbă pînă la timpul t^x, dar noi dorim aria de sub curbă de la zero la infinit . În acest scop se extrapolează porţiunea terminală a concentraţiilor plasmatice în grafic semilogaritmic, pînă la diminuarea totală a concentraţiilor.

$$C^x = Co.e^{-k't}$$

unde Co este interceptul porţiunii terminale la timpul zero, iar k' este constanta de viteză a eliminării din porţiunea terminală liniară (egal cu kel în modelul monocompartimentat sau cu β în modelul bicompartimentat):

$$\text{Aria de sub curbă a porţiunii extrapolate} = \int_{t^x}^\infty C.dt = (Co / k')e^{-k'tx} = C^x/k' \qquad \text{(ec.6)}$$

Această metodă are aplicabilitate doar în faza postabsorbtivă, postdistributivă a curbei concentraţiei plasmatice în funcţie de timp.

O metodă practică pentru determinarea ariei de sub curbă este metoda trapezelor.

Denumirea metodei provine de la faptul că se împarte aria de sub curba concentraţiilor medicamentoase plasmatice în funcţie de timp, într–un număr de trapeze (fig.4.3)

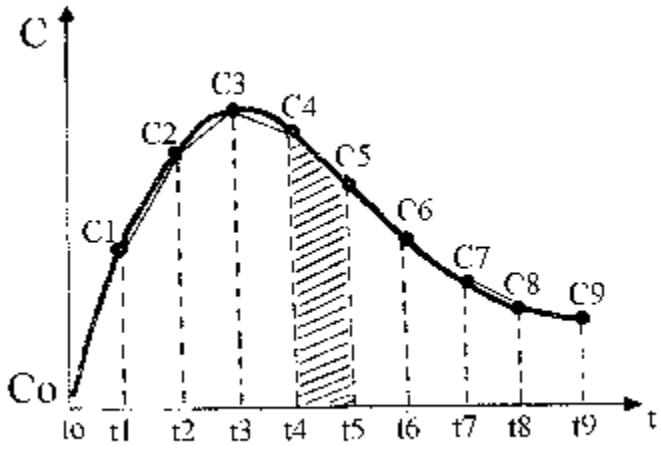


Fig.4.3. Aproximarea ariei de sub curbă print–un număr finit de trapeze

Aria unui trapez va fi:

$$ASC = \int_{t_1}^{t_2} C.dt = (C_1 + C_2)(t_2 - t_1) / 2 \qquad \text{(ec.7)}$$

unde C_1 şi C_2 sunt concentraţiile medicamentoase plasmatice determinate experimental la timpii t_1 respectiv t_2. Aria de sub curbă (ASC) se exprimă în unităţi de concentraţie/ml . timp (ex: mg/ml . ora)

Se determină în acest mod ASC a tuturor trapezelor în care s–a împărţit ASC de la timpul zero la timpul t^x al ultimei prelavări de probă de sînge în care s–a determinat cantitativ substanţa medicamentoasă. Pentru a afla ASC o–t^x se adună ASC parţiale . Pentru a afla ASC o–∞ se adună la ASC o–t^x valoarea extrapolată a ASC de la tx la infinit (C^x / kel).

$$\int_0^{\infty} C.dt = \int_0^{t^x} C.dt + \int_0^{\infty} C.\,dt \qquad \text{(ec.8)}$$

$$\int_0^{t^x} C.dt = \sum_{i=0}^{n-1} ((t_{i+1} - t_i)(Ci + C_{i+1}) / 2 \qquad \text{(ec.9)}$$

$$\int_0^{\infty} C.dt = Co/kel \text{ iar în cazul nostru } = C^x/kel \qquad \text{(ec.10)}$$

Deci:

$$\int_0^{\infty} C.dt = \sum_{i=0}^{n-1} [(t_{i+1} - t_i)(C_i + C_{i+1}) / 2] + (C^x / kel) \qquad \text{(ec.11)}$$

Dacă cele două preparate farmaceutice se administrează la acelaşi subiect, se poate considera că Vd şi kel sunt identice, deci:

F1/F2 =ASC1 / ASC2

unde ASC1 şi ASC2 reprezintă aria de sub curba concentraţiilor plasmatice după administrarea preparatului de testat respectiv a celui de referinţă.

Biodisponibilitatea = F. 100 pentru a o exprima procentual.

Biodisponibilitatea absolută (%)= (ASCor / ASCiv) .100 (ec.12)

Biodisponibilitatea relativă(%) = (ASCtest /ASCreferinţă).100 (ec.13)

In metoda farmacocinetică de determinare a biodisponibilităţii există cîteva situaţii care fac dificilă aplicarea sa. Astfel, concentraţiile medicamentoase pot fi extrem de mici, nefiind detectabile cu metoda analitică disponibilă. Alteori substanţa medicamentoasă are t1/2 foarte lung ceea ce ar necesita un timp extrem de lund de prelevare a probelor de sînge. În astfel de situaţii se poate recurge la determinarea biodisponibilităţii din valorile concentraţiilor plasmatice realizate după administrarea de doze repetate, în starea de echilibru staţionar. Sepractică determinarea biodisponibilităţii relative,ministrînd un medicament pînă la atingerea platoului, apoi se schimbă sortimentul .

Aria de sub curbă pentru un preparat farmaceutic, spre exemplu celdetestat, intr–un interval de dozare τ în cazul modelului monocompartimentat este:

$$\left(\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt\right)test = (F.Qo / Vd.kel) \qquad \text{(ec.14)}$$

ASC după doze repetate, în starea staţionară, într–un interval de dozare, pentru preparatul de referinţă, este:

$$(\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt)_{referinţă} = (F.Qo / Vd.kel) \qquad \text{(ec.15)}$$

Biodisponibilitatea relativă =

$$(\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt)_{test} \;/\; (\int_0^{\tau} C_{\infty}.dt)_{referinţă} = ASC(t \text{——} t_{n+1}) \,/ ASC(t_{n+1} \text{———} t_{n+2}) \qquad \text{(ec.16)}$$

unde intervalul de dozare τ este de la un timp de administrare a unei doze în starea staţionară pînă la administrarea următoarei doze (t ——t_{n+1}; t_{n+1} ———t_{n+2}).

4.1.4.1.2.2. Determinarea biodisponibilitatii folosind niveluri medicamentoase în urină

în cazul în care substanţa medicamentoasă se excretă nemodificat în urină, compararea cantităţii excretate după administrarea unei doze de medicament pe cale orală, faţă de cea excretată după administrarea aceleiaşi doze pe cale intravenoasă, permite calcularea biodisponibilităţii absolute.

$$BD_{absolută} = (U\infty)_{oral} / (U\infty)_{iv} \qquad \text{(ec.17)}$$

In cazul în care se administrează oral medicamentul de testat şi cel de referinţă, se află biodisponibilitatea relativă:

$$BD\ relativă = (U\infty)_{oral,test} / (U\infty)_{oral,referinţă} \qquad \text{(ec.18)}$$

Aceste ecuaţii sunt independente de model. Cantitatea totală eliminată în urină, $U\infty$, este funcţie de fracţia F disponibilă sistemic şi care se elimină nemodificat (nemetabolizat) în urină.

Utilizarea acestor relaţii necesită determinarea cantităţii totale cumulative excretate în urină.

4.4.1.2.3. Utilizarea niveluri plasmatice şi urinare ale metaboliţilor pentru determinarea biodisponibilitatii

Flosirea concentraţiilor metabolitului pentru determinarea bodisponibilităţii unei substanţe medicamentoase are loc atunci cînd substanţa medicamentoasă nu poate fi determinată neavînd o metoda disponibilă, sau cînd substanţa medicamentoasă se elimină integral ca metabolit iar metoda de dozare a substanţei originare nu este suficient de sensibilă.

In cazul administrării de doze egale,cu posibilitatea măsurării concentraţiilor metabolitului în plasmă:

$$BD = F = \left(\int_0^{\infty} Cm.dt\right)oral / \left(\int_0^{\infty} Cm.dt\right)iv \qquad \text{(ec.19)}$$

unde Cm este concentraţia metabolitului în plasmă

Măsurarea ASC se poate face după o doză unică, sau ASC într–un interval de dozare în starea staţionară, după doze repetate.

Atunci cînd substanţa medicamentoasă se metabolizează integral şi se determină metabolitul în urină:

$$BD = (M_{\infty}u)oral / (M_{\infty}u)iv \qquad \text{(ec.20)}$$

4.2.BIOECHIVALENŢA

4.2.1. Produse farmaceutice de uz oral cu cedare imediata utilizate pentru efecte sistemice

Biodisponibilitatea unei substante medicamentoase dîntr-un produs farmaceutic trebuie să fie cunoscuta şi reproductibila. Aceasta cerinta se pune şi în cazul în care un produs farmaceutic se inlocuieste cu altul. Noul produs farmaceutic trebuie să aiba acelasi efect terapeutic şi siguranta clinica dupa administrare în aceeasi situatia clinica. Modalitatea practica de a dovedi aceasta echivalenta o reprezinta studiile de bioechivalenta. Bioechivalenta poate fi dovedita prin studii farmacocinetice. Presupunind ca la acelasi subiect concentratiile medicamentoase plasmatice similare provenite dupa administrarea a două produse farmaceutice bioechivalente produc concentratii medicamentoase similare la locul actiunii, determinarea bioechivalentei poate suplini studiile de farmacologie clinica pentru dovedirea eficientei şi sigurantei clinice a medicamentelor.

Metodologia studiilor de bioechivalenţă este asemanatoare în multe privinţe în diferite ţări, din partea organismelor sanitare autorizate, dar există şi diferenţe (1-48).

In prezentarea materialului care urmează, se face o prelucrare a principalelor prevederi ale diferitelor organisme sanitare, inclusiv din Romania, dar în forma prezentată nu sunt integral conţinute în vreuna din ele. Ele sunt inspirate în mare măsură de Directivele Direcţiei Medicamentelor privitoare la Conduita şi analiza studiilor de biodisponibilitate şi de bioechivalenţă, din Canada, publicate în 1992. Ele pot constitui element de reflecţie pentru cei implicaţi în studiile de bioechivalenţă .

4.2.1.1.Terminologie

Produs medicamentos sau farmaceutic (sin.: forma farmaceutica): preparat farmaceutic finit, obtinut prîntr-un procedeu tehnologic specific, dintr-o formulare a

unei substante medicamentoase (sau a mai multor substante medicamentoase) asociata cu excipienti şi substante ajutatoare (ingrediente inactive) şi destinata aplicarii pe o cale de administrare . În mod obisnuit sint specialitati farmaceutice preparate pe scara larga de catre industria farmaceutica (ex.: comprimate, capsule, solutii).

Produse farmaceutice echivalente: produse farmaceutice care conţin aceeasi cantitate a substantei medicamentoase, în acelasi tip de forma farmaceutica şi care intrunesc proprietati identice sau asemanatoare prevazute de aceleasi norme de calitate. Ele pot contine excipienti şi substante ajutatoare diferite din punct de vedere calitativ şi cantitativ şi pot fi obtinute prin procedee de preparare diferite.

Produse farmaceutice alternative: produse farmaceutice care conţin aceeasi substanta medicamentoasa, dar care difera în privinta formei chimice a substantei medicamentoase (sare, ester), a tipului de forma farmaceutica şi a cantitatii de substanta medicamentoasa pe doza unitara. Fiecare din aceste produse farmaceutice indeplineste aceleasi conditii de calitate sau propriile conditii de calitate prevazute de normele de calitate specifice în vigoare.

Biodisponibilitate: marimea şi viteza cu care substanta medicamentoasa se absoarbe din forma farmaceutica administrata, în circulatia sistemica.Absorbtia în circulatia generala este în echilibru cu fractia de substanta medicamentoasa de la locul actiunii. Se face distinctie intre biodisponibilitatea absoluta a unei forme farmaceutice date în comparatie cu cea realizata dupa administrarea intravenoasa (100%) şi biodisponibilitatea relativa, comparata cu cea a unei alte forme farmaceutice administrata pe o cale de administrare extravasculara.

Bioechivalenta: reprezinta o biodisponibilitate egala, adica absenta unei diferente semnificative a marimii şi vitezei absorbtiei unei substante medicamentoase, din forme farmaceutice echivalente sau alternative, administrate în aceeasi doza molara, în conditii similare.

Produse generice: produsele generice sint produse farmaceutice echivalente sau alternative, specialitati industriale fabricate de producatori (companii) diferiti, cu aceeasi doza de substanta medicamentoasa dar cu o formulare diferita în privinta excipientilor şi a tehnologiei farmaceutice, fata de cea a inventatorului care a brevetat produsul şi care a obtinut autorizatia de introducere pe piata pe baza unui dosar complet, preclinic şi clinic. Daca un produs generic este bioechivalent cu cel al inventatorului, cele două tipuri de produse farmaceutice pot fi considerate similare sau produse care se pot substitui în vederea administrarii (medicamente multisursă interschimbabile). Produsele generice provin deci din surse diferite, dar dovedirea bioechivalentei fata de produsul inventatorului ofera posibilitatea schimbarii unui sortiment cu altul în situatii clinice similare.

Echivalenta terapeutica: reprezinta aceeasi eficienta şi siguranta clinica pe care o determina administrarea în conditii silmilare a două produse farmaceutice bioechivalente . În practica, dovedirea bioechivalentei reprezinta modalitatea cea mai convenabila pentru a asigura echivalenta terapeutica a produselor farmaceutic echivalente sau alternative.Trebuie mentionat ca în anumite cazuri produse bioechivalente pot să nu fie echivalente terapeutic, de oarece excipientii pot influenta siguranta clinica. De asemenea în unele cazuri în care intre două produse farmaceutice

care conţin excipienti recunoscuti ca siguri, se constata diferente în viteza de absorbtie, produsele respective desi nu sint bioechivalente pot fi echivalente terapeutic în situatia în care diferentele în viteza de absorbtie nu au relevanta terapeutica.

Determinarea biodisponibilitatii se efectueaza cel mai frecvent prin determinarea în serie a concentratiilor substantei medicamentoase, a metabolitului (metabolitilor) activ, sau sau a ambilor, în circulatia generala. Cu ajutorul acestor masuratori se alcatuieste o curba a concentratiilor medicamentoase în plasma or singe sau ser în functie de timp, pe baza careia se calculeaza diferiti parametri farmacocinetici importanti cm sint: aria de sub curba concentratiilor în functie de timp (ASC), concentratia maxima observata (Cmax) şi timpul în care se atinge Cmax (Tmax). ASC permite aprecierea cantitatii de substanta medicamentoasa absorbita în circulatia generala, iar Tmax reflecta viteza de absorbtie. Cmax este o functie mai complexa dar care reflecta impreuna cu Tmax, viteza de absorbtie. În unele cazuri se poate utiliza excretia urinara a substantei medicamentoase, a metabolitilor sau a ambelor, pentru calcularea biodisponibilitatii. Atunci cind astfel de studii nu se pot efectua, se recurge la determinarea echivalentei terapeutice a produselor cu ajutorul unor studii farmacologice sau eventual clinice.

Stabilirea bioechivalentei intre două produse farmaceutice, unul care se testeaza şi celalalt care este produsul de referinta, se face printr-o evaluare statistica corespunzatoare respectind normele stabilite pentru substanta medicamentoasa şi formele farmaceutice studiate.

4.2.1.2.Scopul prevederilor privind studiile de bioechivalenta

Prevederile expuse în continuare nu sunt reglementări adoptate integral în Romania de Agenţia Natională a Medicamentului . Aceste prevederi tin seama de proprietatile fizico-chimice, farmacocinetice şi clinice ale diferitelor substante medicamentoase şi produse farmaceutice, precum şi de metodele disponibile pentru determinarea cantitativa a substantei medicamentoase şi a metabolitilor sai. Ele se refera la produsele farmaceutice care se administreaza în doza unica pe cale orala. În parte ele figurează în diferite reglementări oficiale.

Atunci cind este vorba despre o **substanta medicamentoasa noua**,este necesara caracterizarea să farmacocinetica şi un studiu de **biodisponibilitate** absoluta sau relativa.

Daca este vorba despre un **nou produs farmaceutic care contine o substanta medicamentoasa aprobata**, este necesar un studiu de **bioechivalenta.**

4.2.1.2.1.Categorii de produse pentru care se cer studii de bioechivalenţă

Un studiu de bioechivalenta este indispensabil atunci cind lipsa acesteia ar avea consecinte clinice. El se cere pentru urmatoarele categorii de produse cu actiune sistemica:

- produse pentru administrare orala cu eliberare imediata a substantei medicamentoase, indicate în situatii clinice serioase care necesita un raspuns optim. Acestea cuprind produse farmaceutice cu substante medicamentoase apartinind urmatoarelor grupe: antiaritmice, antidiabetice, antiepileptice, anticoagulante, antiinfectioase(antibacteriene, antimicotice, antiparazitare, virustatice), bronhodilatatoare, glicozide cardiace, hormoni şi agenti hormonali, imunosupresoare, coronariene, citostatice, antipsihotice,etc.

- produse care conţin substante medicamentoase independent de apartenenta la grupul mentionat anterior, la care proprietatile farmaceutice, farmacocinetice sau farmacodinamice sugereaza existenta unei biodisponibilitati problematice: prezinta un domeniu terapeutic ingust; prezinta o absorbtie inferioara la 70% sau o fereastra de absorbtie; cinetica neliniara; eliminare presistemica mai mare de 40%; proprietati fizico-chimice defavorabile:solubilitate redusa, viteza redusa de dizolvare, instabilitate fizico-chimica; produse pentru care literatura a dovedit ca au probleme de biodisponibilitate; produse despre care nu exista suficiente informatii referitoare la biodisponibilitate.

- produse pentru administrare pe alta cale decit cea orala, cu eliberare imediata a substantei medicamentoase şi cu efect sistemic [forme dozate de uz rectal sau vaginal: supozitoare sau comprimate ; forme dozate pentru aplicare dermica: unguente, geluri, emulsii, solutii, plasturi, sisteme terapeutice transdermice; forme dozate pentru aplicare pe mucoasa tractului respirator (nas, plamini) şi a cavitatii orale (comprimate, capsule; solutii, emulsii, suspensii pentru instilare sau inhalare); injectii intramusculare sau subcutanate cu exceptia solutiilor apoase (comparate cu administrarea i.v.); implante].

- produse pentru administrare orala, cu eliberare modificata a substantei medicamentoase (produse farmaceutice solide sau lichide carora li s-au modificat prin formulare caracteristicile de cedare)

- produse farmaceutice pentru care nu exista suficiente date biofarmaceutice şi farmacocinetice disponibile

- uneori trebuie facuta o apreciere de la un caz la altul

4.2.1.3.Scutirea de studii de bioechivalenta

Studiile de bioechivalenta nu sint necesare în urmatoarele situatii:

1. -o solutie pentru administrare intravenoasa sau un gaz de inhalare
2. -produsul farmaceutic contine o substanta medicamentoasa cu solubilitate şi permeabilitate mare,iar viteza să de dizolvare din produsul farmaceutic este mare, termenii având urmatoarea semnificatie:
   -solubilitate mare:substanta medicamentoasa utilizabila în cea mai mare concentratie în produsul farmaceutic este solubila intr-o cantitate de apa de cel mult 250 ml în domeniul de pH=1 – 8;

   -permeabilitate mare: substanta medicamentoasa are o absorbtie la om mai mare de 90% din doza administrata, determinata pe baza echilibrului de masa

ori în comparatie cu administrarea intravenoasa şi în absenta unei degradari în tractul gastrointestinal

-viteza de dizolvare mare (produse cu dizolvare rapida): cel putin 85% din substanta medicamentoasa declarata şi inscrisa pe eticheta din produsul farmaceutic se dizolva intr-o perioada mai mica de 30 minute, folosind aparatul de studiere a dizolvarii oficializat de USP fie sub forma dispozitivului I la 100 rpm, fie a dispozitivului II la 50 rpm, într-un volum de 900 ml din urmatoarele medii de dizolvare: solutie HCl 0,1 N ; tampon cu pH=4,5 ; tampon cu pH= 6,8

- pentru a fi scutit de studiul bioechivalentei, produsul de testat cit şi cel de referinta trebuie să aiba profiluri similare de dizolvare în conditiile definite mai sus şi care prezinta curbele de dizolvare care să permita stabilirea marimii şi vitezei de dizolvare a substantei medicamentoase în timp ; daca din ambele produse substanta medicamentoasa se dizolva mai mult de 85% din cantitatea declarata în mai putin de 15 minute în cele trei medii de dizolvare mentionate mai sus, nu mai este necesar un profil al dizolvarii pentru comparare.

3. -un produs pentru utilizare locala dupa aplicare orala(bucala), nazala, oculara, dermica, rectala, vaginala etc., care prezinta eficienta fara a fi nevoie de absorbtie.In aceste cazuri este necesara dovedirea absentei absorbtiei sau importanta redusa a unei absorbtii partiale inopinate precum şi dovedirea inocuitatii produsului sau echivalenta terapeutica,prin studii clinice sau farmacodinamice.
4. -forma farmaceutica nu difera decit prin continutul în substanta medicamentoasa (cazul unor comprimate cu continut diferit de principiu activ) în urmatoarele conditii :
   - farmacocinetica substantei medicamentoase este liniara
   - compozitia calitativa este identica
   - raportul intre substanta medicamentoasa şi excipienti, cit şi raportul intre excipienti, pentru concentratiile mici, este asemanator
   - greutatea totala ramine aproape neschimbata pentru toate concentratiile de substanta medicamentoasa pe doza unitara, diferentele existente fiind date de modificarea cantitatii de substanta medicamentoasa şi a unuia sau mai multor excipienti
   - cele două produse farmaceutice sint fabricate de acelasi producator, în acelasi loc de productie
   - s-a efectuat un studiu de biodisponibilitate sau de bioechivalenta pentru produsul de referinta
   - s-a efectuat un studiu de bioechivalenta pentru produsul cu concentratia cea mai mare dintre sortimentele poducatorului
   - s-a dovedit ca un test de dizolvare in vitro realizat în conditii identice a dat aceleasi rezultate pentru ambele produse
5. -forma farmaceutica este o solutie orala cu acelasi principiu activ, în aceeasi concentratie, fara excipienti care pot modifica evacuarea gastrica sau absorbtia
6. -s-a pus în evidenta o corelare intre viteza de dizolvare in vitro şi viteza de absorbtie in vivo
7. –solutii injectabile de uz i.m. sau s.c. care au fost preparate cu acelasi tip de solvent, apos sau uleios, în aceeasi concentratie,cu aceleasi substante ajutatoare, ca şi produsul de referinta
8. -produse pentru care studiul de biodisponibilitate este dificil de realizat din cauza naturii substantei medicamentoase (vaccinuri, anticorpi monoclonali), din cauza unei metode de dozare imposibil de pus la punct (lipsa de cunostinte stiintifice sau

imperative economice), situatii cind se impune demonstrarea echivalentei terapeutice prin metode clinice sau farmacodinamice.

9. –Nu vor fi scutite de studiile de bioechivalenta produsele farmaceutice solide pentru uz oral administrabile pentru efecte sistemice care conţin urmatoarele substante medicamentoase(N.B.: această listă nu este completă şi nici oficializată în normele din Romania, dar substanţele medicamentoase se regăsesc total sau parţial în reglementri existente în diferite ţări; de aceea lista trebuie privită doar ca orientativă):

Acebutolol
Acetazolamida
Acetohexamida
Acetilcisteina
Acid acetilsalicilic
Albendazol
Alopurinol
Alprazolam
Alprenolol
Amantadina
Ambroxol
Aminofilina
Amfepramona
Amilorid
Amitriptilina
Amoxicilina
Amobarbital
Atenolol
Azapropazona
Azatioprin
Benciclan
Bendroflumetia–zida
Benznidazol
Betametazona
Betasistosterol
Biperidin
Bromazepam
Bromocriptina
Bromhexina
Buflomedil
Bupranolol
Buprenorfina
Busulfan
Butizida
Butilscopolamina
Butriptilina
Captopril
Carbamazepina
Carbenoxolona
Carbimazol
Carbidopa
Chinidina
Cefalexina
Chenodeoxicolic acid
Ciclosporina
Ciprofloxacina
Clonazepam
Clofazimina
Cloramfenicol
Clomifen
Clorambucil
Clorpropamida
Clordiazepoxid
Clorochina
Clorotiazida
Clorpromazina
Clorprotixen
Clortalidona
Cimetidina
Cincofen
Cinarizina
Ciclofosfamida
Ciproterona
Clemastina
Clenbuterol
Clobazam
Clobutinol
Clometiazol
Clomipramina
Clonidina
Clopentixol
Clorazepat
Clortalidona
Clorotiazida
Cloxaciclina
Clozapina
Codeina
Cafeina
Colchicina
Ciclotiazida
Ciclovalon
Cinarina
Cortizon acetat
Dapsona
Deslanozida
Dexametazona
Dextromoramida
Dextrotiroxina
D-Glucozamina
Diazepam
Diclofenac şi –sodic
Dietilstilbestrol
Dietilcarbamazina
Digitoxina
Digoxina
Dihidralazina
Dihidrocodeina
Dihidroergocristina (metansulfonat)
Dihidroergotamina (mesilat,tartrat, metansulfonat)
Dihidrotahisterol
Diltiazem
Dimenhidrinat
Difenhidramina
Dipiridamol
Disopiramida
Distigmina(Br)
Disulfiram
D-Norpseudo-efedrina
Doxepina
Doxilamina
Doxiciclina
Droperidol
Efedrina
Enalapril

Epinefrina
Eritromicina
Ergometrina
Ergotamina
Etacrinic acid
Etafenona
Etambutol
Etilefrina
Etielstrenol
Etinilestradiol
Etoposid
Etosuximida
Etozolina
Felodipina
Fenbufen
Fenitoina
Fendilina
Fenofibrat
Fenoximetil-penicilina
Fenoterol
Feniramin
Fenoxibenzamina
Fenilbutazona
Fitomenadiona
Flecainida
Flufenamic acid
Flunarizina
Flunitrazepam
Fluocortolon
Fluoximesterona
Flucitozina
Fludrocortizon
Flupentixol
Flufenazina
Flurazepam
Flurbiprofen
Folic acid
Furosemid
Gentizic acid
Guanetidina
Glibenclamida
Gliceril trinitrat
Gliclazida
Glipizida
Griseofulvina
Guanfacina
Haloperidol
Hexoprenalina
Hidralazina
Hidrocortizona
Hidroclorotiazida
Hidrocodona
Hidromorfona
Hidroxiclorochina
Hidroxizina pamoat
Ibuprofen
Imipramina
Indometacina
Inozitol nicotinat
Isosorbid dinitrat
Imipramina
Izoprenalina
Izoniazida
Ketoprofen
Ketoconazol
Labetalol
Levamisol
Levodopa
Levomepromazina
Levonorgestrel
Levotiroxina
Levopropilhexedrina
Lidoflazina
Litiu
Lorazepam
Mebendazol
Medroxi-progesterona
Mercaptopurina
Mesterolona
Mefrusid
Melperona
Menadiona
Memantina
Mepindolol
Mesalazina
Metildopa
Metilergometrina
Metotrexat
Metiltestosterona
Metiprednisolona
Metipranolol
Metixen
Metformin
Metoclopramida
Metoprolol
Metronidazol
Mianserina
Miconazol
Midazolam
Midodrina
Mofebutazona
Morfina
Nadolol
Naftidrofuril
Nalidixic acid
Naloxona
Naproxen
Nicardipina
Nicergolina
Niclosamida
Nicofuranioza
Nicotinic acid
Nifedipina
Nitrazepam
Nitrendipina
Nitrofurantoina
Noretisterona
Orciprenalina
Oxandrolona
Oxazepam
Oxilofrina
Oxipertina
Oxprenolol
Oxicodona
Oxifenbutazona
Paracetamol
Penicilamina
Pentaeritritil tetranitrat
Pentazocina
Pentobarbital
Pentoxifilina
Pentoxiverina
Perazina
Perhexilina
Perfenazina
Petidina
Pimozida
Pindolol
Pipamperona
Piracetam
Pirenzepina
Piroxicam
Pirazinamida
Politiazida
Prazepam
Prazosin

Prednisona
Prednisolona
Primachina
Primetamina
Procainamida
Procarbazina
Prociclidina
Proglumid
Promazina
Prometazina
Propantelina(Br)
Propranolol
Propiltiouracil
Piritinol
Ranitidina
Reproterol
Rezerpina
Rifampicina
Salbutamol
Salicilamida
Salsalat
Spironolactona
Sulfadiazina
Sulfafenazol
Sulfametoxazol
Sulfapiridina
Sulfasalazina
Sulfinpirazona
Sulfizoxazol
Sulindac
Sulpirid
Tamoxifen
Temazepam
Teofilina
Tetraciclina
Terazosin
Terbutalina
Terfenadina
Testosterona
Tetrazepam
Tioridazina
Tiotixen
Tocainida
Tolbutamida
Triamcinolona
Triamteren
Triazolam
Trifluoperazina
Trifluopromazina
Trihexifenidil
Trimetoprim
Valproat
Varfarina
Verapamil
Vincamina
Xantinol nicotinat
Zopiclona
Zuclopentixol

Bioechivalenta produselor farmaceutice cu aceste substante medicamentoase poate fi scutita în cazul în care produsele în cauza se incadreaza în prevederile cap.4.2.1.3.

4.2.1.4.Cazul suprabiodisponibilitatii

Dac un nou produs farmaceutic prezinta o biodisponibilitate semnificativ mai mare decit a produsului de referinta al inventatorului, este necesara o reformulare a produsului generic la o concentratie mai mica în substanta medicamentoasa, pentru a asigura echivalenta terapeutica. În acest caz este nevoie de efectuarea unui studiu de bioechivalenta pentru produsul reformulat comparativ cu produsul inventatorului sau cel folost ca produs de referinta.

4.2.1.5.Cazuri speciale pentru care sint necesare modificari ale acestor prevederi

4.2.1.5.1.Produse farmaceutice cu cedare modificata

Reglementarile pentru aceste produse sunt descrise în cap.4.2.2

4.2.1.5.2.Substante medicamentoase cu farmacocinetica complicata sau variabila:

-cinetica neliniara
-efect important al primului pasaj (mai mare de 40%)
-parametri cinetici variabili datorita unor fenotipuri genetice diferite
-efecte stereochimice cum ar fi conversia in vivo a configuratiei
-timp de injumatatire biologica mai mare de 24 ore
-momentul manifestarii efectului sau viteza de absorbtie este importanta (ex.:analgezice)
-domeniu terapeutic ingust şi toxicitate mare
-absenta absorbtiei sau o absorbtie redusa urmata de manifestarea locala a efectului în tractul digestiv
-metodologia de dozare a substantei medicamentoase insuficient de sensibila sau fiabila spre a putea masura concentratiile medicamentoase plasmatice pe o durata de cel putin trei timpi de injumatatire biologica
-produse combinate (asocieri de două sau mai multe substante medicamentoase în produsul farmaceutic)
-produse biologice
-o asociere de substante medicamentoase în produsul cu cedare imediata, pentru efect sistemic, daca una din substantele medicamenoase face parte din grupul celor cu biodisponibilitate problematica în sensul celor mentionate în acest capitol, sau cind s-a dovedit ca biodisponibilitatea unei substante medicamentoase este influentata de cealalta.

Reglementarile pentru aceste produse este descrisa în cap.4.2.3.

4.2.1.6. Importanţa metaboliţilor în determinarea bioechivalenţei

Luarea deciziei în studiile de bioechivalenţă ar trebui să se bazeze numai pe informaţiile necesare referitoare la măromea şi viteza absorbţiei. Din acest punct de vedere măsurarea substanţei medicamentoase părinte rămîne metoda de alegere pentru stabilirea caracteristicilor care să stea la baza deciziei de bioechivalenţă.

Folosirea metaboliţilor este clară în cîteva cazuri:
–Precursori medicamentoşi cu biotransformare rapidă. Măsurarea concentraţiilor produşilor de biotransformare este esenţială dacă substanţa este inactivă şi se biotransformă rapid în metabolit activ responsabil de eficienţă şi eventual toxicitate.
–Substanţa medicamentoasă părinte nu se poate determina (ex: instabilitate în matriţa biologică, dificultate majoră în analiza chimică). Măsurarea concentraţiilor metabolitului, este justificată în acest caz.

In alte cazuri metaboliţii determinarea metaboliţilor nu este bine precizată.

Inafara cazurilor expuse mai sus, măsurarea metaboliţilor poate aduce informaţii suplimentare utilme în farmacocinetica clinică, în consideraţii referitoare la biodisponibilitate, dar au rol marginal în deciziile de bioechivalenţă. Aceasta este determinat de faptul că nu există încă o definiţie clară a ceea ce este un metabolit activ major, rolul său este legat mai mult de interacţiunea cu receptorii, variabilitatea individuală este foarte mare, nu există precizări referitoare la perioada de prelevare a probelor legat de variabilitatea t1/2, Cmax şi ASCi.

In aceste condiţii de lipsă de clarificări printre specialişti, reglementările oficiale nu pot să meargă pe linia creşterii exigenţelor, deoarece beneficiul acestor măsurători pentru luarea deciziei de bioechivalenţă nu este clar. Intr–o situaţie în care caracteristicile metabolitului ar fi superioare celor ale compusului părinte, alcătuirea protocoalelor ar trebui convenită cu autorităţile de reglementare.

Există şi alte probleme în discuţie: dacă există diferenţe în caracteristicile bioechivalenţei substanţei părinte şi ale metabolitului, nu este clar ce trebuie făcut în cazul în care unul îndeplineşte cerinţele iar celălalt nu. La fel încă nu există păreri clare despre situaţia în care metabolitul nu contribue la activitatea terapeutică (inactiv, sau toxic).

O concluzie generală asupra acestor probleme ar trebui să conducă la ideea că o atitudine diferenţiată de la caz la caz, pe criterii ştiintifice şi etice, ar fi mai bună decît o regulă genrerală şi arbitrară.(5).

4.2.1.7.Metodologia unui studiu de bioechivalenta

4.2.1.7.1.Planificarea studiului

4.2.1.7.1.1.Etape preliminare

-Alcatuirea protocolului clinic,analitc,farmacocinetic şi statistic, incluzind descrierea obiectivelor studiului, responsabilii principalelor activitati specifice studiului de bioechivalenta, localurile şi aparatura care se vor folosi în conformitate cu cerintele Regulilor de Buna Practica Clinica şi a Regulilor de Buna Practica de Laborator.
-Se va solicita avizarea efectuarii studiului de catre Comitetul de Etica institutional (universitar sau clinic) . Studiul va respecta recomandarile morale şi deontologice privind cercetarea biomedicala definite prin Declaratia de la Helsinki a Asociatiei Medicale Mondiale(1964 cu modificarile ulterioare).

4.2.1.7.1.2.Alegerea subiectilor pentru studiu

-Studiul se va realiza în general cu subiecti voluntari sanatosi. Voluntarii pot fi de ambe sexe, dar sponsorul poate solicita efectuarea studiului numai cu barbati.Cercetatorii trebuie să se asigure ca femeile care participa la studiu nu sint gravide şi nici susceptibile de a deveni în decursul studiului (analiza de urina inaintea şi la terminarea studiului).

-In anumite cazuri studiul se va efectua pe grupe speciale de subiecti (copii, persoane în virsta sau anumite categorii de bolnavi).

-Studiul va tine seama de consideratii etice:

-respectarea prevederilor Declaratiei de la Helsinki
-aprobarea protocolului de Comitetul de Etica
-consimtamintul liber, în scris, dupa prealabila informare verbala şi scrisa asupra modului de participare la studiu
-confidentialitate cu privire la identitatea persoanei selectionate
-conducerea studiului sub supraveghere medicala şi interventie în caz de urgenta
-dreptul subiectului de a se retrage oricind doreste din studiu
-participarea la un alt studiu trebuie precedata de o pauza de cel putin o luna; numarul maxim de participari la astfel de studii va fi cel mult sase pe an
-dreptul la o indemnizatie determinata de timpul afectat studiului, indemnizatia cumulata anuala nu ar trebui să depaseasca de patru ori valoarea unui salariu mediu pe economie

-Caracteristicile subiectilor

-Virsta: 18-55 ani inclusiv
-Raportul inaltime/greutate: în interiorul a 15% din valorile normale (ex.: tabele Ciba-Geigy)
-Starea de sanatate: stabilita de medicul investigator, prin examen medical şi pe baza analizelor de laborator şi a functiei digestive, hepatice şi renale. Daca medicamentul cercetat are efect cardiac se va efectua şi electrocardiograma.Se vor evalua caracteristicile psihologice ale participantilor la studiu pentru a exclude riscul neconformarii cu restrictile acestuia sau a retragerii premature din studiu.
-Numarul de subiecti depinde de marimea diferentei medii a valorilor ASC şi Cmax şi a coeficientului de variatie (CV) ale ASC şi Cmax intre produsul de testat şi cel de referinta. Este de asteptat ca valoarea CV intrasubiect să fie mai mica de 20%.

Numarul minim de subiecti este de 12 dar adeseori este nevoie de un numar mai mare de subiecti.

Calculul numarului de subiecti se poate face cu ajutorul unei formule sau a figurilor de mai jos.

a)Formula propusa pentru un nivel de semnificatie de 5% (α=0,05) şi taria testului statistic de 80% (β=0,2) (9):

$n \geq 392.CV^2$. Daca parametrul ales, spre exemplu ASC a formularii de referinta are un CV de 0,15 ; 0,20 ; 0,25 sau 0,30 atunci ecuatia de mai sus conduce la un numar de subiecti pe lot de 9 ; 16 ; 24 ; 35. Daca CV este mai mare de 0,25 medicamentul este considerat că are o mare variabilitate.

b)Fig.4.4 – Fig.4.5 sint construite pentru CV de 10%, 15% respectiv 20% si 25% (49).

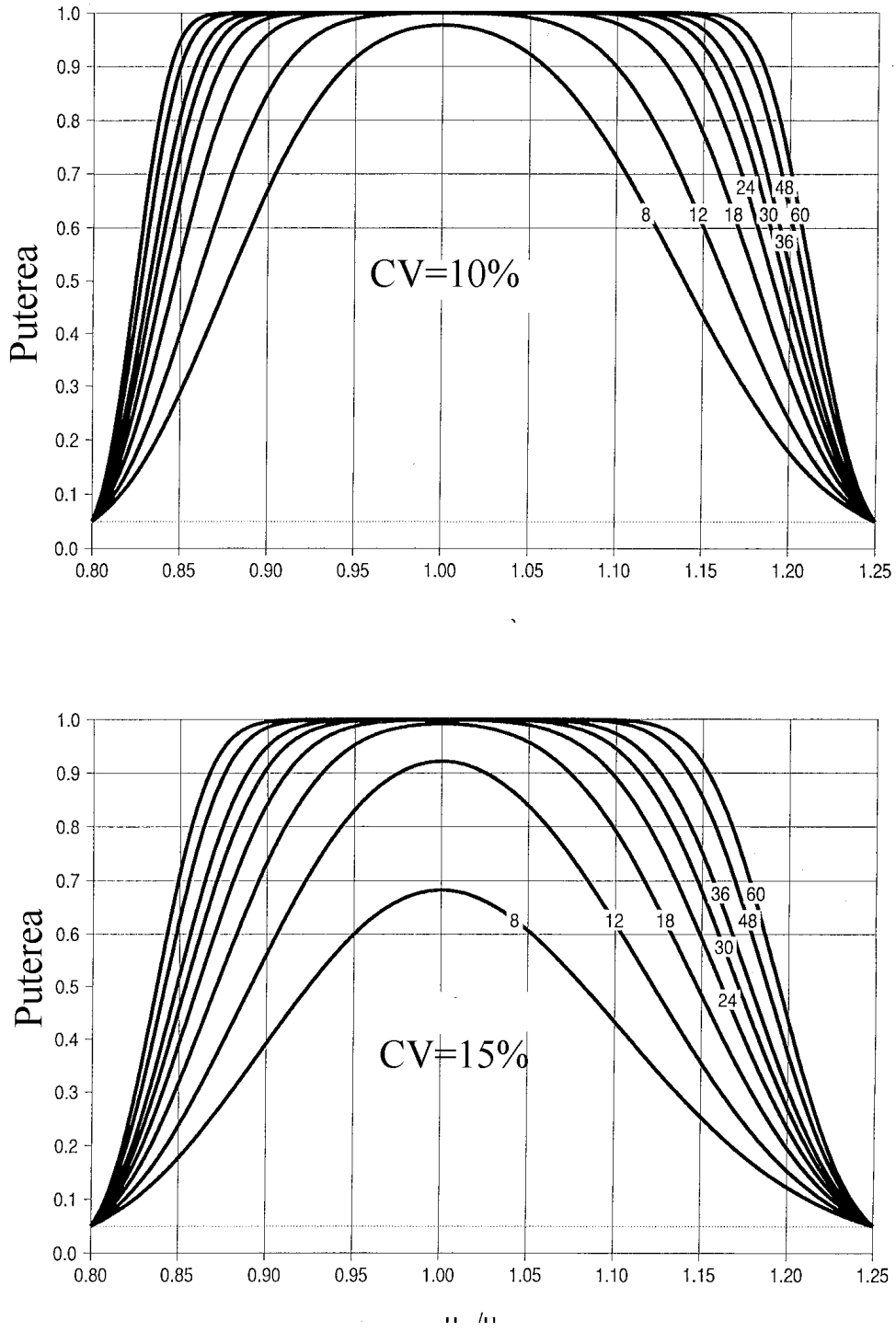


Fig.4.4 Probabilitatea ca un interval de încredere să se situeze între 80 şi 125% . Studiu încrucişat. CV intrasubiect 10%, şi 15%. Mărimea lotului N= 12,20,28,36

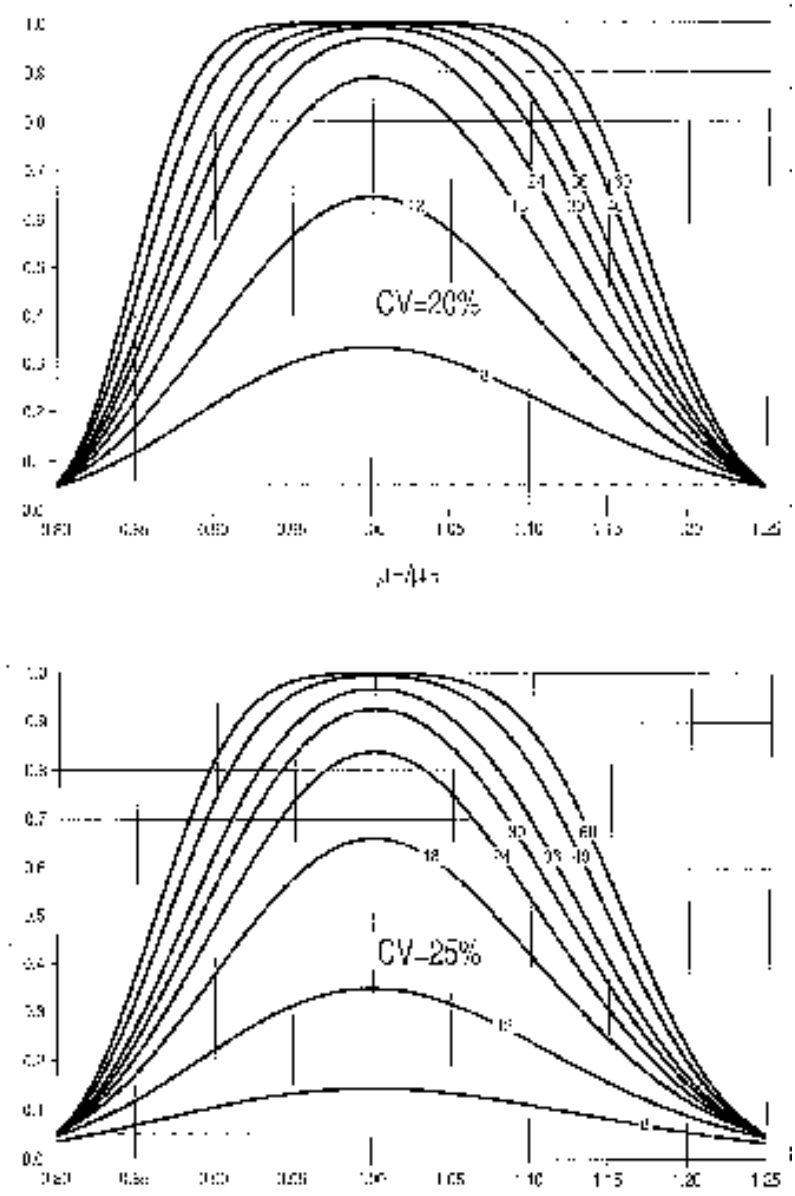


Fig.4.5 Probabilitatea ca un interval de încredere 90% să se situeze între 80–125% . Studiu încrucişat. CV intrasubiect=20% şi 25%. Mărimea lotului: N=12,20,28,36

Pentru evaluarea numarului de subiecti se procedeaza astfel:

-se determina CV intra subiect pe baza datelor din literatura sau pe baza rezultatelor unui studiu pilot

-se aleg din cele două figuri cea care are CV cel mai apropiat de valoarea gasita mai sus

-se stabileste raportul real prevazut intre mediile produsului test şi cel de referinta, de obicei 100% şi se gaseste probabilitatea de acceptare la 0,90

-extrapolarea liniara intre marimile date ale lotului este corespunzatoare.

Spre exemplu, probabilitatea ca un interval de incredere de 90% se va situa în intervalul de bioechivalenta de 80% - 125% depinde de CV intrasubiect şi de marimea lotului. Estimarea trebuie facuta cu unul din CV din figurile 1-2. Se va alege marimea lotului astfel ca probabilitatea de depasire a normei să fie de 0,90 daca raportul real se situeaza intre 90% şi 110%

-La alcatuirea lotului se recruteaza voluntari suplimentari, de rezerva, pentru cazul în care unii din cei inclusi s-ar retrage.

Daca subiectul se retrage datorita unei reactii nedorite la medicament, valorile concentratiilor medicamentoase vor fi incluse în raport. Daca subiectul renunta la studiu din motive personale, el va fi inlocuit şi nu se vor efectua dozarile în probele de singe de la el.

-Aspectele legate de indemnizatia care se ofera voluntarilor se vor preciza cu acestia inaintea inceperii studiului.

4.2.1.7.2.Protocolul studiului

4.2.1.7.2.1.Tipul studiului

-subiectii nu trebuie să fi luat vreun medicament inaintea studiului ,intr- o perioada în care concentratii din acesta ar putea să fi ramas în singe şi nici pe durata efectuari studiului. În caz de urgenta medicamentul administrat se va preciza şi decizia de acceptare sau excludere a rezultatelor acelui subiect se va lua inainte de prelucrarea statistica.
-se vor recruta subiecti care nu consuma constant bauturi alcoolice şi care sint nefumatori. Pentru fumatori moderati inclusi se va preciza acest lucru.
-regimul alimentar şi de viata al subiectilor va fi normalizat (standardizat). Se vor exclude bauturile alcoolice cit şi cele care conţin derivati xantinici.
-studiul va fi condus în asa fel incit subiectii să nu cunoasca tipul produsului farmaceutic care li se administreaza în fiecare din perioadele de administrare. Acelasi masuri se vor lua şi pentru persoanele care efectueaza inregistrarea reactiilor adverse, precum şi dozarea substantei medicamentoase în plasma,singe sau ser

-planul de administrare a medicamentelor este planul incrucisat în două etape (perioade) în care fiecare subiect primeste produsul de testat şi cel de referinta. În acest caz un exemplu de schema de randomizare este redata în tabelul nr.4.2

Tabelul nr.4.2 Exemplu de schema de randomizare într-un studiu incrucisat, cu 12 voluntari, în două perioade de tratament cu produsul A şi produsul B, şi o perioada de pauza pentru eliminarea substantei medicamentoase administrata în prima perioada (wash-out)

Subiect	Perioada 1	Wash-out	Perioada 2
1	A	7 timpi de injumatatire biologica	B
2	A		B
3	B		A
4	B		A
5	B		A
6	A		B
7	A		B
8	B		A
9	A		B
10	B		A
11	A		B
12	B		A

In cazul în care se studiaza mai mult de două produse farmaceutice, sau în cazul în care se studiaza produsele farmaceutice în conditii diferite (cu sau fara alimente, etc) fiecare voluntar va primi toate tratamentele conform unui plan randomizat restrins.

Daca se efectueaza trei perioade de tratament (un produs de referinta şi două produse noi, de testare) se foloseste metoda “careurilor latine” în care un careu de baza se repeta la toti subiectii în fiecare perioada de tratament (tabelul nr.4.3)

Tabelul nr.4.3 Exemplu de schema de randomizare dupa modelul careului latin

Subiect	Perioada 1	Wash-out	Perioada 2	Wash-out	Perioada 3
1	**A**	**7** timpi de injumatatire biologica	**B**	**7** timpi de injumata-tire biologica	**C**
2	B		C		A
3	C		A		B
4	A		B		C
5	B		C		A
6	C		A		B
7	A		B		C
8	B		C		A
9	C		A		B
10	A		B		C
11	B		C		A
12	C		A		B

Daca durata tratamentelor depaseste o luna se poate folosi studiul în blocuri incomplete echilibrate.

Un exemplu de plan organizat dupa modelul unui bloc incomplet şi echilibrat pentru patru tratamente este redat în tabelul nr.4.4

Tabelul nr.4.4 Exemplu de schema de randomizare dupa un bloc incomplet echilibrat

Subiect	**Perioada 1**	**Wash-out**	**Perioada 2**
1	**A**	**7 timpi de injumatatire biologica**	**B**
2	**B**		**C**
3	**D**		**B**
4	**B**		**A**
5	**A**		**C**
6	**D**		**C**
7	**C**		**A**
8	**C**		**D**
9	**A**		**D**
10	**B**		**D**

11	**C**		**B**
12	**D**		**A**

Fiecare produs apare de acelasi numar de ori (sase) şi fiecare pereche (AB,AC,AD,BC,BD,CD) se observa pentru un numar identic de subiecti (doi).

Se pot efectua şi grupe paralele, în care subiectii se impart în două grupe prin tragere la sorti. Fiecare subiect primeste un singur tratament. Acest model se foloseste cind timpul de injumatatire biologica este foarte lung; variabilitatea individuala este superioara celei interindividuale(bolnavi la inceputul tratamentului);produsul se acumuleaza sau isi modifica metabolismul prin inductie sau inhibitie enzimatica; din considerente etice nu se pot administra mai multe tratamente sau nu se pot face multe prelevari.

4.2.1.7.2.2. Administrarea de alimente şi lichide

-administrarea medicamentelor se va face pe stomacul gol dupa un post nocturn de 10 ore. În dimineata studiului subiectii pot consuma pina la 250 ml apa cu două ore inaintea administrari produsului farmaceutic. Doza de produs farmaceutic se va administra cu un volum standard (ex.: 150 ml) la temperatura determinata. Subiectii pot lua 250 ml apa dupa două ore de la administrarea dozei. Dupa patru ore de la administrarea medicamentului pot lua un prinz normal. Acelasi prinz se va servi tuturor subiectilor. Prinzul va fi standardizat.

In cazul administrarii produselor farmaceutice cu alimente, subiectilor li se va administra un prinz standardizat. Pinzul se va lua intr-o perioada determinata de timp de catre toti subiectii. Continutul prinzului şi durata consumarii sale vor fi standardizate.

4.2.1.7.2.3.Activitatea subiectilor

Dupa administrarea dozei cu produsul farmaceutic subiectii nu se vor culca timp de două ore. Activitatea fizica trebuie standardizata spre a limita influenta asupra circulatiei sanguine şi motilitatii gastrointestinale.

4.2.1.7.2.4. Intervalul dintre tratamente

Intervalul dintre zilele în care se face administrarea produselor cercetate va fi suficient de mare spre a permite eliminarea completa a substantei medicamentoase din doza precedenta. Acest interval va fi de cca zece timpi de injumatatire biologica a substantei medicamentoase cercetate. Acest interval nu va depasi,in general, trei saptamini.

4.2.1.7.2.5.Durata prelevarii probelor

Durata prelevarii probelor de singe sau urina va fi suficienta spre a corespunde la cel putin 80% din ASC de la timpul zero la timpul extrapolat la infinit. Aceasta corespunde la cel putin trei timpi de injumatatire biologica a substantei medicamentoase cercetate.

Numarul prelevarilor de probe biologice va fi de 12-18 la fiecare subiect, spre a putea calcula parametrii farmacocinetici. Timpii exacti de prelevare se vor stabili, spre a putea evalua corespunzator urmatoarele:

-concentratia maxima a substantei medicamentoase în singe (Cmax)

-suprafata de sub curba concentratiilor în functie de timp care trebuie să corespunda la cel putin 80% din suprafata cunoscuta

-constanta de viteza a eliminarii din faza terminala a eliminarii substantei medicamentoase

In general sint necesare 4 - 6 probe pentru faza de crestere a concentratiilor medicamentoase sanguine, 3 - 4 probe în jurul Cmax şi alte 5 - 8 probe în faza descrescatoare a concentratiilor, dintre care cel putin 4 în faza logaritmica terminala liniara a curbei. Numarul de prelevari şi orarul prelevarilor se va stabili în functie de farmacocinetica substantei medicamentoase cercetate şi de rezultatele unui studiu pilot prealabil cercetarii propriu zise.

Atunci cind se preleveaza probe de urina, în situatia existentei unor concentratii prea mici în singe şi a unei eliminari în urina de peste 40%, frecventa prelevarilor de urina în 24 ore va fi în perioadele de

0 – 2 ; 2 - 4 ; 4 – 8 ; 8 – 12; 12 – 24 ore. Se va face şi dozarea creatininei pentru fiecare proba de urina.

Manipularea probelor şi pastrarea se va face în conditii care să evite degradarea chimica a analitului. Verificarea stabilitatii se va face pe probe luate de la subiecti carora li s-a administrat substanta medicamentoasa crcetata.

4.2.1.7.3. Determinarea efectelor secundare şi a reactiilor nedorite

Subiectii vor fi intrebati despre aparitia şi intensitatea unor eventuale reactii secundare dupa administrarea produselor farmaceutice, prin discutii particulare, fara a i se sugera ca acestea pot sau nu pot să apara, şi în situatia în care cel ce face interviul nu cunoaste produsul care a fost administrat subiectului. Se va nota ora aparitiei dupa administrarea dozei, cu ocazia fiecarei perioade de studiu.

4.2.1.7.4.Produsul farmaceutic de testat şi cel de referinta

Produsele farmaceutice care se vor cerceta trebuie să faca parte dîntr-un lot al productiei în serie, având definite proprietatile chimice ale substantei medicamentoase şi cele farmaceutice ale preparatului.

4.2.1.7.4.1.Produse farmaceutice cu cantitati diferite de substanta medicamentoasa pe doza unitara

Daca exista produse farmaceutice cu aceeasi substanta medicamentoasa dar în cantitati diferite pe doza unitara (comprimat) se va cerceta biodisponibilitatea unei singure formulari, şi anume a celei cu concentratia cea mai mare pe doza unitara, cu conditia ca raportul excipientilor fata de substanta medicamentoasa să fie acelasi ori apropiat, iar profilul dizolvarii in vitro să fie identic. În cazul medicamentelor care poseda un domeniu terapeutic ingust, o relatie puternica doza-efect sau proprietati farmacocinetice neliniare, se va cerceta biodisponibilitatea preparatelor cu toate cantitatile pe doza unitara.

4.2.1.7.4.2.Alegerea produsului de referinta

Produsul de referinta poate fi:

- specialitatea inventatorului, inregistrata pe baza unui dosar complet, farmaceutic, toxicologic şi clinic.

- un produs similar al companiei care a realizat produsul original, fabricat dupa reformularea produsului original sau fabricat intr-o alta uzina sub licenta sa.

-un produs al unui alt producator, a carui bioechivalenta a fost dovedita în comparatie cu produsul inventatorului sau cu un produs al companiei care a realizat produsul original.

-in cazul în care aceste produse nu sint disponibile prin inexistenta lor pe piata, se poate folosi un produs farmaceutic echivalent sau alternativ existent pe piata, care s-a dovedit eficient şi sigur

-in cazul unui medicament complex cu două sau mai multe substante active asociate, se va folosi un produs echivalent, sau produse care conţin individual, fiecare din substantele medicamentoase din asocierea cercetata, care au fost studiate sub aspectul biodisponibilitatii.

Daca astfel de produse de referinta nu sint disponibile, Agentia Nationala a Medicamentului va decide o alternativa corespunzatoare, spre exemplu un produs farmaceutic autorizat a carui eficienta şi siguranta clinica au fost dovedite.

Daca produsul cercetat este rezultatul transpunerii în productie de serie a unui produs original, produsul de referinta va fi produsul experimentat în decursul cercetarii şi dezvoltarii noului medicament, ambele produse trebuind să prezinte profiluri similare a dizolvarii in vitro.

4.2.1.7.5.Metoda de determinare cantitativa. Validarea metodei.

In cercetarea bioechivalentei se va folosi o metoda reproductibila, specifica, suficient de sensibila, precisa şi justa, validata, pentru dozarea substantei medicamentoase si/sau a metabolitului (metabolitilor) din plasma, singe sau ser, în functie de timp (V.P.Shah, et al.: Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic

studies. J..Pharm,.Sci.,81(3),1992; ib. Eur.J.Drug Metab.Pharmacokin.,16 (4),249-255,1991)(20).
In cazul administrarii unui precursor medicamentos bioreversibil ("pro-drug") se va masura componentul activ.

Stabilitatea

Este important să se verifice stabilitatea analitului în matrice în aceleasi conditii de pastrare ca şi pentru probele de analizat.

Specificitatea

Este proprietatea metodei de a masura numai substanta medicamentoasa care se intentioneaza să se masoare. Compusii endogeni, produsele alimentare, metabolitii, produsii de degradare, alte substante medicamentoase, nu interfereaza cu metoda de analiza. Specificitatea se se stabileste pe cel putin sase surse independente ale aceleeasi matrice biologice.

Regasirea

Trebuie demonstrata reproductibilitatea recuperarii substantei medicamentoase în timpul prepararii probei.

Recuperarea se stabileste pentru trei niveluri de concentratie, mici,medii,mari, în domeniul de valori la care ne asteptam.

Limita de cuantificare

Limita de cuantificare este cea mai mica concentratie a analitului care poate fi masurata cu un anumit nivel de incredere. Limita de cuantificare trebuie să fie stabilita în functie de un coeficient de variatie (CV) pentru aceeasi zi şi de la o zi la alta care să nu depaseasca 20 % . Acest parametru este diferit de limita de detectie, adica cea mai mica concentratie care poate fi decelata de nivelul de baza şi care este în mod normal mai mica decit limita de cuantificare. Valorile experimentale gasite intre aceste două limite se vor nota "dedesubtul limitei de cuantificare" şi nu vor fi luate în calcule.

Curba de etalonare. Liniaritatea.

Relatia intre concentratie şi raspuns trebuie să fie continua şi reproductibila. Curba de etalonare trebuie să acopere toate concentratiile prevazute a fi gasite în probele necunoscute. Sint necesare minimum cinci valori de concentratie care se vor determina în matrice, în fiecare zi de analiza. Variabilitatea în aceeasi zi şi în zile diferite se va indica, la fel coeficientul de variatie (CV) în timpul dozarii probelor.
Se calculeaza coeficientul de corelare liniara .

Precizia şi exactitatea (acurateţea)

Precizia şi exactitatea metodei de analiza trebuie determinate pentru concentratiile mici, medii şi mari ale substantei medicamentoase în proba biologica, în functie de domeniul de valori asteptate.

Precizia descrie apropierea valorilor unor determinari repetate ale analitului în aceeasi proba. Ea se exprima prin coeficientul de variatie (CV) adica raportul deviatiei standard şi a mediei, exprimat procentual. Exactitatea arata apropierea valorii determinate de valoarea adevarata.In general un indicator al exactitatii este dat de regasirea analitului adaugat probei pe un domeniu de concentratii.

Exactitatea în aceeasi zi şi în zile diferite trebuie să se situeze la 15% în jurul valorii nominale. Pentru precizie, CV nu trebuie să depaseasca 15%, cu exceptia limitei de cuantificare, pentru care nu trebuie să depaseasca 20% .

Acurateţea arată apropierea valorii determinate de valoarea adevărată. Un indicator al acurateţei este regăsirea analitului adăugat pe un domeniu corespunzător de concentraţii mai precis în domeniul concentraţiilor de interes. Domeniul de acceptare este sub 15% faţă de valoarea nominală.

Controlul calitatii pentru probe în care s-a adaugat substanta medicamentoasa

In cazul unor substante medicamentoase stabile fizico-chimic se prepara probe de control a calitatii,in duplicat, la trei niveluri de concentratie diferite:

-mici (de 2- 3 ori limita de cuantificare)
-medii (25%-50% din valoarea cea mai mare a curbei de etalonare)
-mari (20 % fata de concentratia cea mai mare din curba de etalonare)

Normele de acceptare: cel putin patru probe din cele sase trebuie să fie pina la 20% din valorile lor nominale; două din sase, dar nu ambele pentru aceeasi concentratie, pot fi inafara de ± 20% din respectiva valoare nominala.

Aceste probe de control a calitatii se fac zilnic repetindu-se de citeva ori spre a confirma exactitatea metodei (de obicei dupa efectuarea unui " run" adica a dozarii tuturor probelor care provin de la acelasi subiect).

Validarea metodei se face deci cu ocazia punerii la punct a metodei, precum şi în fiecare zi în care se fac determinarile cantitative în probele biologice (liniaritate, precizie,exactitate).

4.2.1.7.6. Analiza probelor biologice (singe, urina)

In general se analizeaza o singura proba. Daca se fac dozari în probe paralele, nu se face media lor dar se poate aprecia precizia. În cazul unei precizii insuficiente se repeta toate dozarile şi se face media valorilor. Atunci cind apar valori aberante, se repeta dozarea, identificind, atit inainte cit şi dupa stabilirea codului probei, factorii carora li s-ar putea atribui aceste valori aberante, care se vor nota.

4.2.1.7.7.Analiza farmacocinetică şi statistică

Se refera la analiza populatiei parametrilor farmacocinetici şi la analiza statistica a diferentelor intre valorile medii ale parametrilor calculaţi, din produsele cercetate, care se raporteaza la normele de bioechivalenta.

Scopul studiului de bioechivalenta este de a demonstra egalitatea într-un domeniu acceptat considerat relevant clinic.

Un prim obiectiv il constituie limitarea riscului de a accepta în mod eronat echivalenta biologica. De aceea se accepta doar procedeele statistice care nu depasesc riscul nominal cu 5% şi se aleg cele care au cel mai mic risc de a elimina din eroare bioechivalenta .

4.2.1.7.8. Norme de bioechivalenta

Se refera la produse farmaceutice administrate în doza unica pe cale orala în studii incrucisate.

-intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii al ariei de sub curba ASC_t pina la timpul ultimei concentratii masurabile a produsului farmaceutic testat fata de cel de referinta, trebuie să fie cuprins intre 80% şi 125 %

-intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii ale Cmax ale produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% şi 125%

Aceste norme se refera la parametrii mentionati supusi unei transformari logaritmice, calculati pe baza rezultatului masuratoilor individuale şi tinind seama de valorile corectate în functie de continutul medicamentos mentionat pe eticheta produselor. Tinind seama de valorile logaritmice, intervalul de incredere 90% mentionat mai sus se situeaza pentru cei doi parametri, ASC_t şi Cmax intre 0,8 – 1,25. Acest procedeu reprezinta o abordare parametrica şi este în conformitate cu modelul multiplicativ. Acest procedeu este echivalent cu eliminarea ipotezei testului t-dublu unilateral referitor la neechivalenta biologica la un nivel nominal de 5% (D.J.Schuirmann: A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability.J.Pharmacokin.Biopharm.,15,(6),657-680,1987) (44).

-diferenta intre valorile medii nelogaritmate ale Tmax a produsului testat şi cel de referinta.

Acest procedeu apeleaza la un test non parametric. Se poate folosi testul Friedman, cind ipoteza de inegalitate a tratamentelor este eliminata cu un risc de 5% daca valoarea χ^2 calculata este inferioara celei din tabele. Se poate folosi şi un alt test non parametric (Wilcoxon), sau procedeul Westlake în care intervalul de incredere 90% pentru diferenta valorilor medii ale acestui parametru pentru cele două produse cercetate să fie sub 20%.

- in situatia unor produse cu variabilitate mai mare, domeniul de bioechivalenta al intervalului de incredere 90% pentru ASC şi Cmax poate fi mai mare, intre 70% –

143 %, cu conditia ca domeniul terapeutic al substantei medicamentoase să fie larg, iar indicele terapeutic să fie mare.Aceasta situatie trebuie să fie clinic acceptabila şi justificata

- In cazul în care exista o variabilitate mare a Tmax se poate admite de asemenea un domeniu mai larg al domeniului de bioechivalenta cu conditia ca produsul respectiv să fie utilizabil în clinica în tratament de lunga durata.O valoare dubla sau mai mare a diferentei nu poate fi insa acceptata. Evaluarea statistica are sens daca produsul este destinat unei actiuni imediate sau daca valoarea să are legatura cu efectele adverse ale medicamentului.

4.2.1.7.9. Prezentarea datelor

Se vor prezenta sub forma de tabel, concentratiile medicamentoase masurate, neajustate, în plasma, singe sau ser, la toti timpii de prelevare a probelor, pentru fiecare subiect şi pentru fiecare produs farmaceutic cercetat. Se vor identifica orice concentratie care lipseste, sau care corespunde unui alt timp de prelevare.

Se vor trasa două grafice pentru fiecare subiect şi două grafice pentru concentratiile medii, unul în scala liniara şi celalalt în grafic semilogaritmic prezentind valorile în logaritmi naturali. Graficele vor prezenta concentratiile medicamenoase pentru produsul testat şi produsul de referinta în functie de timul de prelevare a probelor.

4.2.1.7.9.1.Parametrii farmacocinetici

Se vor prezenta în tabele urmatorii parametrii farmacocinetici pentru fiecare subiect şi produs farmaceutic cercetat:
-ASCt
Aria de sub curba concentratiei în fucntie de timp determinata pina la ultima concentratie masurata, determinata prin regula trapezelor

-ASCi
Aria de sub curba ASCt plus suprafata extrapolata la infinit, calculata cu ajutorul valorii constantei de viteza a eliminarii kel

-Cmax
Concentratia maxima observata

-Tmax
Timpul la care s-a observat Cmax

-kel
Constanta de viteza calculata din faza terminala a eliminarii

- pot fi prezentati şi alti parametri farmacocinetici, impreuna cu modul de determinare detaliat

4.2.1.7.9.2.Analiza statistica

Se vor prezenta tabele cu analiza de varianţă (ANOVA) şi testele statistice pentru toate efectele incluse în model, folosind toate datele masurate. Se pot prezenta şi analizele facute dupa excluderea unor valori sau subiecti, cu justificare.Se vor accepta rar situatii cu excluderea a mai mult de 5% din subiecti şi 10 % din datele pentru o singura combinatie subiect-produs farmaceutic.

Analiza statistica ANOVA se va efectua asupra datelor referitoare la ASCt, Cmax şi Tmax, supuse unei transformari logaritmice, dar se pot efectua şi pentru ceilalti parametri mentionati mai sus . Rezultatele vor cuprinde urmatoarele elemente:
-mediile şi CV intrer-subiect şi intra-subiect pentru fiecare produs
-ANOVA continind sursa (perioada, subiect,reziduala), gradele de libertate, suma patratelor, valorile F şi p .

Pentru evaluarea bioechivalentei se va folosi analiza statistica corespunzatoare modelului multiplicativ pentru ASC şi Cmax precum şi cea corespunzatoare modelului aditiv pentru Tmax, în modul redat la cap.2.4.1.

4.2.1.7.9.3.Dizolvarea in vitro

Se vor efectua şi prezenta intotdeauna testele de dizolvare in vitro efectuate asupra loturilor produselor de testare şi de referinta care au fost utilizate în studiul de biodisponibilitate sau bioechivalenta. Aparatura, modul de lucru şi rezultatele studiilor asupra vitezei de dizolvare din produsele farmaceutice care s-au cercetat vor fi în conformitate cu prevederile ultimei editii incluse în Farmacopeea Romana, Farmacopeea Statelor Unite sau Farmacopeea Europeana . Se va raporta timpul în care se dizolva un anumit procent din continutul declarat al produselor cercetate intr-o anumita perioada de timp prevazute în normele de calitate. Se poate raporta şi constanta de viteza a dizolvarii din produsele cercetate, precum şi eficienta dizolvarii ca parametru cantitativ.

Rezultatul studiilor de dizolvare in vitro nu este suficient pentru a substitui studiile in vivo de biodisponibilitate/bioechivalenta, cu exceptia produselor care pot fi scutite de studiul biodisponibilitatii/bioechivalentei dar pentru care studiul vitezei de dizolvare este necesar (cap.1.2.2.).
Testul dizolvarii se va aplica şi pentru sistemele farmaceutice cu cedare modificata şi controlata.

.

Recomandări mai noi ale FDA, care nu sunt incă obligatorii, fac referire la un alt parametru statistic şi anume factorul de similaritate f2.

Factorul de similaritate f2 este o măsură a asemănării în procentajul dizolvării între două seturi de date.

$$F2 = 50 \log \{[1+(1/n)\sum_{t=1} n(Rt–Tt)^2]^{–0,5} .100\}$$

unde Rt şi Tt sunt procentele cumulative ale dizolvării la fiecare timp din cel n puncte determinate, pentru produsul de referintă Rt respectiv de testat Tt.

Factorul f2 este invers proportional cu media diferenţei dintre rădăcina patrată a celor două profiluri. El măsoară apropierea între cele două profiluri de dizolvare, a produsului de testat şi a celui de referinţă. Cînd cele două profiluri sunt similare, f2=100/. O diferenţă de 10% la toate timpurile măsurate dă f2=50. Valoarea f2=50100 arată similaritatea celor două profiluri de dizolvare.

In determinare, pentru produsele cu cedare imediată se iau timpii 15,30,45,60 minute. Pentru produsele cu cedare modificată: 1,2,3,5,8 ore. Se ia doar un timp peste 85% dizolvat. Dacă dizoolvarea este >85% în 15 min compararea nu mai este necesară (50,51)

4.2.1.7.10.Raportul final

Titlul studiului

-numele laboratorului de biodisponibilitate/bioechivalenta care a efectuat studiul
-numele şi adresa responsabililor cercetarii clinice, analitice, farmacocinetice,statistice şi a serviciului intern pentru controlul calitatii, data şi semnatura
-numele, data şi semnatura coordonatorului studiilor
-numele,data şi semnatura auditorului din partea sponsorului

-prezentarea produsului

-Documente anexa arhivate de laborator

APENDIX 1 Protocolul clinic şi analitic şi modificarile lui

APENDIX 2 PARTEA CLINICA.....
APENDIX 3 FORMULARUL DE RAPORTARE A CAZULUI.....
APENDIX 4 PARTEA ANALITICA.....
APENDIX 5 PARTEA FARMACOCINETICA.....
APENDIX 6 INTERPRETAREA STATISTICA.....

Sumarul modului de efectuare a studiului

Numele produselor cercetate

DATE PRIVIND PLANIFICAREA ŞI DESFASURAREA STUDIULUI ÎN TIMP.....
APROBAREA RAPORTULUI:.....

Rezumat

Descrierea modului de efectuare a studiului şi analiza datelor

1.OBIECTIV

Scopul studiului de bioechivalenta

2. LOCUL DESFASURARII STUDIULUI.....
2.1. Studiul clinic
2.2. Monitorizarea studiului clinic
2.3. Studiul analitic şi farmacocinetic

3.Metode

3.1.PARTEA CLINICA.....
3.1.1. Protocol, amendamente, etica
3.1.2. Abateri minore
3.1.3. Planificarea studiului şi planul general de cercetare
3.1.3.1. Felul studiului
3.1.3.2. Planul general de cercetare
3.1.3.2.1. PREGATIREA SUBIECTILOR.....
3.1.3.2.2. ACTIVITATEA FIZICA ŞI MODUL DE VIATA.....
3.1.3.2.3. REGULI ALIMENTARE ÎN TIMPUL STUDIULUI.....
3.1.3.2.4. PLASAREA SUBIECTILOR.....
3.1.3.3. Subiectii participanti la studiu
3.1.3.3.1. CRITERII DE INCLUDERE ÎN STUDIU.....
3.1.3.3.2. CRITERII DE EXCLUDERE.....
3.1.3.3.3. ADMITEREA INTRARII DEFINITVE ÎN STUDIU.....
3.1.3.4. Efectuarea studiului (celor două perioade de tratament)
3.1.3.4.1. TRATAMENTELE.....
3.1.3.4.2. REGIMUL DE DOZARE.....
3.1.3.4.3. SCHEMA DE RANDOMIZARE.....
3.1.4. Pelevarea probelor şi stocarea
3.1.5. Identificarea probelor de singe
3.2. METODA ANALITICA ŞI VALIDAREA
3.2.1. Descrierea
3.2.2. Abateri de la protocol
3.2.3. Validarea pre-studiu
- *aparatura şi conditiile de lucru*
- *conditiile de lucru*
- *curba de etalonare*
- *prepararea probelor*
- *limita de cuantificare*
- *liniaritatea*
- *precizia şi acuratetea*

3.2.4. Validarea în timpul studiului
3.3.ANALIZA FARMACOCINETICA.....
3.4.ANALIZA STATISTICA.....

4.Rezultate

4.1.STUDIUL SUBIECTILOR.....
4.1.1. Alegerea subiectilor
4.1.1.1. Includerea subiectilor în studiu
4.1.1.1.1. Subiecti care s-au retras din studiu
4.1.2. Caracteristicile subiectilor care au participat în studiu
4.1.2.1. Date demografice.
4.1.2.2. Caracteristicile subiectilor
4.2. TOLERANTA LA TRATAMENTE.....

4.3. CONCENTRATIILE PLASMATICE ŞI PARAMETRII FARMACOCINETICI.....
4.3.1. Formularea testata
4.3.2. Produsul de referinta
4.3.3. Valorile concentratiilor plasmatice dupa adminstrarea celor două formulari la voluntari

5.Analiza statistica a parametrilor farmacocinetici

6.Rezultatul studiilor in vitro

7.Discutii şi concluzii

- STUDIUL CLINIC.....
- STUDIUL FARMACOCINETIC.....

8.Procedeul de arhivare

9.Asigurarea calitatii

10.Bibliografia

4.2.2.Produse farmaceutice de uz oral cu cedare modificată utilizate pentru efecte sistemice

Prevederile se refera la felul în care trebuie stabilite şi efectuate studiile de biodisponibilitate (bioechivalenta) pentru produsele farmaceutice de uz oral cu cedare modificata care se folosesc pentru efecte sistemice. Ele se refera în special la produsele farmaceutice cu cedare modificata care se compara cu produse cu cedare modificata introduse deja pe piata, dar şi cu produse cu cedare modificata care se compara cu produse cu cedare imediata, sau produse cu cedare modificata continind o substanta medicamentoasa care nu a mai fost introdusa pe piata.

> Aceste prevederi sunt inspirate în mare măsură de Directivele Direcţiei Medicamentelor privitoare la Conduita şi analiza studiilor de biodisponibilitate şi de bioechivalenţă, din Canada, publicate în 1992. Ele nu sunt reglementari oficializate în Romania în modul de prezentare care urmează, dar pot constitui element de reflecţie şi ajutor pentru cei implicaţi în studiile de bioechivalenţă (48).

4.2.2.1.Terminologie

Produsele farmaceutice cu cedare modificata sint preparate farmaceutice finite în care formularea şi tehnologia de preparare determina o viteza de cedare mai mica a substantei medicamentoase decit din produsele farmaceutice cu cedare imediata. În consecinta viteza de absorbtie este mai mica şi se face pe o perioada mai lunga de timp, ceea ce conduce la niveluri medicamentoase plasmatice terapeutice pe o perioada mai lunga de timp decit dupa o doza unica cu cedare imediata. În acest fel se reduce frecventa administrarii dozelor de medicament şi se reduc fluctuatiile într-un interval de dozare.

Unele produse cu cedare modificata sint caracterizate printr-o cedare prelungita a cantitatii de substanta medicamentoasa, nivelul medicamentos terapeutic plasmatic instalindu-se dupa o anumita perioada de timp (produse cu cedare prelungita); altele pe linga fractia cu cedare prelungita au şi o fractie cu cedare imediata, incit nivelul terapeutic se instaleaza imediat şi are o durata prelungita (produse cu cedare sustinuta). Se clasifica în categoria produselor cu cedare modificata şi cele gastrorezistente (enterosolubile) care elibereaza substanta medicamentoasa numai în intestin (produse cu cedare intirziata).

O categorie mai noua de sisteme farmaceutice o constituie produsele cu cedare controlata în care sistemul asigura o cedare cu viteza constanta o perioada lunga de timp, cu o cinetica cunoscuta şi reproductibila, care nu este influentata practic de conditiile fiziologice variabile de la locul de absorbtie. În aceasta categorie intra sisteme terapeutice transdermice, sisteme osmotice, etc.

Reglementarile referitoare la determinarea biodisponibilitatii sint în parte diferite de cele pentru produsele cu cedare imediata, de oarece se poate observa o variatie mare mai intre subiecti, un risc mai mare de reactii adverse cum ar fi iritarea gastrointestinala şi posibilitatea acumularii dupa administrarea de doze repetate la anumite intervale de timp.

4.2.2.2.Tipuri de studii necesare

4.2.2.2.1.Produse cu inveliş enterosolubil (cu cedare intirziată)

In cazul produselor cu invelis enterosolubil (produse cu cedare intirziata) în studiile de bioechivalenta se calculeaza ASC şi Cmax în modul în care se determina acesti parametri pentru produsele cu cedare imediata cu actiune sistemica (4.2.2.). Singura diferenta este timpul la care incepe absorbtia substantei medicamenoase fata de produsele cu cedare imediata.

Studiile se efectueaza prin administrarea produselor pe stomacul gol, precum şi dupa un prinz standardizat, la toti subiectii şi la toate produsele cercetate (de testare şi de referinta). Produsul de referinta este produsul cu invelis enterosolubil al inventatorului, existent pe piata. Daca un astfel de produs nu exista, se va folosi alt produs cu cedare intirziata existent pe piata, care se utilizeaza în mod curent în terapia medicamentoasa.

4.2.2.2.2.Tipul de studiu în functie de modul introducerii pe piaţă al medicamentului

Produsele cu cedare modificata pot fi introduse pe piata în conditii diferite, iar studiul bioechivalentei va tine seama de aceasta.

-in cazul în care produsul cu cedare modificata este original, se determina parametrii farmacocinetici utili pentru demonstrarea eficientei şi sigurantei clinice (grupul I).

-daca exista pe piata un produs cu cedare imediata care contine aceeasi substanta medicamentoasa, biodisponibilitatea produsului cu cedare modificata se va compara cu cea a produsului cu cedare imediata introdus deja pe piata (grupul II).

-in cazul produselor cu cedare modificata compararea biodisponibilitatii se face fata de produsul cu cedare modificata al inventatorului, care a fost deja introdus pe piata (grupul III).

4.2.2.2.3.Studii cu doze unice

Se efectueaza pentru produse cu cedare modificata prin administrarea unor doze unice pe cale orala la subiecti, atit pe stomacul gol cit şi dupa administrarea unui prinz standardizat.

Se vor calcula urmatorii parametri farmacocinetici din concentratiile medicamentoase în plasma, singe sau ser:
-ASCx :aria de sub curba într-un interval de dozare obisnuit,dupa o doza unica a produsului cu cedare modificata (se determina cu regula trapezelor);
-ASCt: aria de sub curba de la timpul zero pina la ultima concentratie masurabila (se determina cu regula trapezelor);
-ASCi: aria de sub curba de la timpul zero la infinit; se obtine din ASCt calculata cu regula trapezelor, la care se adauga aria extrapolata obtinuta din raportul Ct / kel (Ct este ultima concentratie masurabila, iar kel este constanta de viteza a eliminarii care se obtine din portiunea terminala, liniara a concentratiilor plasmatice în functie de timp);
-Cmax (concentratia medicamentoasa maxima);
-Tmax (timpul la care se atinge cmax)
-kel (constanta de viteza a eliminarii)

4.2.2.2.4.Studii cu doze repetate (multiple)

In cazul preparatelor farmaceutice care conţin substante medicamentoase care prezinta riscul de acumulare (ASCx–/ASCi < 0,8) sint necesare studii cu doza unica şi studii cu doze repetate. Se vor calcula urmatorii parametri farmacocinetici din curbele concentratiilor medicamentoase plasmatice ,sanguine sau serice, dupa doze repetate:
-ASCτ (aria de sub curba într-un interval de dozare, în starea de echilibru stationar – platou);
-Cmax
-Tmax
-Cmin (concentratia minima observata în starea stationara)
-Cpd (concentratia observata imdiat inainte de administrarea dozei în starea stationara sau aproape de aceasta)
-fluctuatia (Cmax-Cmin)/(ASCτ / τ). 100 adica domeniul concentratiilor de stare stationara impartit cu concentratia medie (%) .

4.2.2.3.Norme pentru bioechivalenta

Pentru produsele farmaceutice introduse pe piata dupa produse cu cedare imediata sau dupa produse cu cedare modificata de alt tip (grupul II).

4.2.2.3.1.Studii cu doze unice

-administrarea dozei unice a produsului cu cedare modificata şi a celui cu cedare imediata (cu o corectare eventuala a dozei) se face pe stomacul gol şi dupa administrarea unui prinz standardizat (1500 kJ).

Studiul se poate efectua în mod diferit:

A)un studiu incrucisat, cu patru perioade. În acest tratament cu patru secvente, atit produsul de testat cit şi cel de referinta se vor administra pe stomacul gol, precum şi dupa administrarea unui prinz standardizat .

B)un studiu incrucisat cu trei perioade (trei secvente). Atit produsul de testat cit şi cel de referinta se administreaza pe stomacul gol. În plus produsul de referinta se administreaza şi dupa un prinz standardizat.

C)un studiu incrucisat,cu două perioade, ambele cu cite două secvente. Cele două produse se administreaza pe stomacul gol, iar în alta perioada se administreaza produsul de testat atit pe stomacul gol cit şi dupa un prinz standardizat.

4.2.2.3.2. Parametrii bioechivalentei

-raportul valorilor medii ale ASCt a produsului cu cedare modificata fat de produsul cu cedare imediata, trebuie să fie intre 80% - 125% în cazul administrarii pe stomacul gol.

ASC se determina prin regula trapezelor, fiind cel putin 80% din ASCi (ASCt / ASCi = 0,80)
-raportul valorilor medii ale Cmax

Raportul valorii medii a Cmax dupa o doza unica pe stomacul gol din produsul testat fata de cel de referinta nu trebuie să depaseasca 125% .

4.2.2.3.3. Studii cu doze repetate în starea stationara în cazul unei posibile acumulari a substantei medicamentoase (ASCx/ ASCi < 0,8).

In completarea studiului cu doze unice descris mai sus, se face o comparatie intre produsul cu cedare modificata şi o doza egala a produsului cu cedare imediata, dupa administrare de doze repetate, pe stomacul gol, prin masuratori efectuate în starea stationara. În anumite cazuri administrarea se poate face şi dupa un prinz standardizat.

Parametrii masurati:

-raportul valorilor medii ale ASCτ

Media valorilor asc în intervalul de dozare din starea stationara trebuie să fie intre 80% - 125 % .

-raportul valorilor medii Cmax

Media valorilor cmax masurate în starea stationara pentru produsul cu cedare modificata fata de Cmax al produsului cu cedare imediata nu trebuie să fie mai mare de 125% .

4.2.2.3.4. Norme pentru bioechivalenta

Pentru produsele farmaceutice introduse pe piata dupa produse cu cedare modificata (grupul III).

4.2.2.3.4.1.Studii cu doze unice

Se efectueaza atit pe stomacul gol cit şi dupa un prinz standardizat.

Tipurile de studii pot fi diferite:

A)un studiu incrucisat, cu patru perioade. În acest tratament cu patru secvente, atit produsul de testat cit şi cel de referinta se vor administra pe stomacul gol, precum şi dupa administrarea unui prinz standardizat .

B)doua studii incrucisate . În primul studiu atit produsul de testat cit şi cel de referinta se administreaza pe stomacul gol. În al doilea studiu cele două produse se administreaza dupa un prinz standardizat. Se poate folosi şi un studiu cu trei perioade şi trei secvente.

C)un studiu incrucisat,cu două perioade, ambele cu cite două secvente. Într-un prim studiu cele două produse se administreaza pe stomacul gol, iar în alt studiu, se administreaza produsul de testat şi cel de referinta dupa un prinz standardizat.

4.2.2.3.4.2. Parametrii bioechivalentei

-ASC

Intervalul de incredere 90 % pentru raportul valorilor medii ale ASC a produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie cuprins intre 80% - 125% atit dupa administrarea pe stomacul gol cit şi dupa administrarea dupa un prinz standardizat.

Asc se determina prin regula trapezelor masurind ASCt care trebuie să fie cel putin 80% din ASCi (ASCt / ASCi >0,8).

-raportul valorilor medii Cmax

Raportul valorilor medii ale cmax masurate ale produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% - 125 % atit în cazul administrarii pe stomacul gol cit şi dupa un prinz standardizat.

4.2.2.3.4.3. Studii cu doze repetate, în starea stationara pentru produse care prezinta risc de acumulare (ASCx / ASCi < 0,8 pentru produsul cu cedare modificata).

Se aplica la produse cu cedare controlata care se compara cu produse cu cedare modificata din grupul I sau grupul II existente pe piata. Ambele produse se administreaza pe stomacul gol. În unele cazuri se poate face administrarea şi dupa un prinz standardizat.

Parametrii bioechivalentei:

-raportul valorilor medii ASCτ

Intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii ale ASCτ (in intervalul de dozare în starea stationara) a produsului testat şi a celui de referinta trebuie să fie intre 80% - 125%.

-raportul valorilor medii Cmax şi Cmin

Raportul valorilor medii ale Cmax masurate în starea stationara a produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% - 125 % .

Valoarea medie a Cmin în starea stationara a produsului testat fata de cel de referinta nu trebuie să fie mai mica de 80 % .

4.2.2.4.Planificarea studiului de biodisponibilitate

Se vor descrie obiectivele studiului de biodisponibilitate ale produsului cu cedare modificata, în functie de scopul terapeutic şi proprietatile farmacocinetice . Se vor da informatiile care justifica incadrarea produsului în categoria celor cu cedare modificata.

4.2.2.4.1.Etape preliminare

-alcatuirea protocolului clinic,analitc,farmacocinetic şi statistic, incluzind descrierea obiectivelor studiului, responsabilii principalelor activitati specifice studiului de bioechivalenta, localurile şi aparatura care se vor folosi în conformitate cu cerintele regulilor de buna practica clinica şi a regulilor de buna practica de laborator.
-se va solicita avizarea efectuarii studiului de catre comitetul de etica institutional (universitar sau clinic) . Studiul va respecta recomandarile morale şi deontologice privind cercetarea biomedicala definite prin declaratia de la helsinki a asociatiei medicale mondiale(1964 cu modificarile ulterioare).

Alegerea subiectilor pentru studiu

-studiul se va realiza în general cu subiecti voluntari sanatosi. Voluntarii pot fi de ambe sexe, dar sponsorul poate solicita efectuarea studiului numai cu barbati.Cercetatorii trebuie să se asigure ca femeile care participa la studiu nu sint gravide şi nici susceptibile de a deveni în decursul studiului (analiza de urina inaintea şi la terminarea studiului).

-studiul va tine seama de consideratii etice:

-respectarea prevederilor dclaratiei de la Helsinki
-aprobarea protocolului de comitetul de etica
-consimtamintul liber, în scris, dupa prealabila informare verbala şi scrisa asupra modului de participare la studiu
-confidentialitate cu privire la identitatea persoanei selectionate
-conducerea studiului sub supraveghere medicala şi interventie în caz de urgenta
-dreptul subiectului de a se retrage oricind doreste din studiu
-participarea la un alt studiu trebuie precedata de o pauza de cel putin o luna; numarul maxim de participari la astfel de studii va fi cel mult patru pe an
-dreptul la o indemnizatie determinata de timpul afectat studiului, indemnizatia cumulata anuala nu trebuie să depaseasca de două ori valoarea unui salariu mediu pe economie

-caracteristicile subiectilor

-virsta: 18-55 ani inclusiv
-raportul inaltime/greutate: în interiorul a 15% din valorile normale (ex.: Tabele Ciba-Geigy)
-starea de sanatate: stabilita de medicul investigator, prin examen medical şi pe baza analizelor de laborator şi a functiei digestive, hepatice şi renale.Daca medicamentul cercetat are efect cardiac se va efectua şi electrocardiograma.Se vor evalua caracteristicile psihologice ale participantilor la studiu pentru a exclude riscul neconformarii cu restrictile acestuia sau a retragerii premature din studiu.
-numarul de subiecti depinde de marimea diferentei medii a valorilor asc şi cmax şi a coeficientului de variatie (cv) ale asc şi cmax intre produsul de testat şi cel de referinta. Este de asteptat ca valoarea cv intrasubiect să fie mai mica de 20%. Numarul minim de subiecti este de 12 dar adeseori este nevoie de un numar mai mare de subiecti.

Calculul numarului de subiecti se poate face cu ajutorul unei formule sau a figurilor prezentate în partea I cap.4.1.2.

-la alcatuirea lotului se recruteaza voluntari suplimentari, de rezerva, pentru cazul în care unii din cei inclusi s-ar retrage.

Daca subiectul se retrage datorita unei reactii nedorite la medicament, valorile concentratiilor medicamentoase vor fi incluse în raport. Daca subiectul renunta la studiu din motive personale, el va fi inlocuit şi nu se vor efectua dozarile în probele de singe de la el.

-aspectele legate de indemnizatia care se ofera voluntarilor se vor preciza cu acestia inaintea inceperii studiului.

4.2.2.4.2.Protocolul studiului

-subiectii nu trebuie să fi luat vreun medicament inaintea studiului ,intr- o perioada în care concentratii din acesta ar putea să fi ramas în singe şi nici pe durata efectuari studiului. În caz de urgenta medicamentul administrat se va preciza şi decizia de acceptare sau excludere a rezultatelor acelui subiect se va lua inainte de prelucrarea statistica.
-se vor recruta subiecti care nu consuma constant bauturi alcoolice şi care sint nefumatori. Pentru fumatori moderati inclusi se va preciza acest lucru.
-regimul alimentar şi de viata al subiectilor va fi normalizat (standardizat). Se vor exclude bauturile alcoolice cit şi cele care conţin derivati xantinici.
-studiul va fi condus în asa fel incit subiectii să nu cunoasca tipul produsului farmaceutic care li se administreaza în fiecare din perioadele de administrare. Acelasi masuri se vor lua şi pentru persoanele care efectueaza inregistrarea reactiilor adverse, precum şi dozarea substantei medicamentoase în plasma,singe sau ser

-planul de administrare a medicamentelor este planul incrucisat în două etape (perioade) în care fiecare subiect primeste produsul de testat şi cel de referinta. În acest caz un exemplu de schema de randomizare este redata la cap.4.2.1.7.1.2.

Administrarea de alimente şi lichide

-administrarea medicamentelor se va face pe stomacul gol dupa un post nocturn de 10 ore. În dimineata studiului subiectii pot consuma oina la 250 ml apa cu două ore inaintea administrari produsului farmaceutic. Doza de produs farmaceutic se va administra cu un volum standard (ex.: 150 ml) la temperatura determinata. Subiectii pot lua 250 ml apa dupa două ore de la administrarea dozei. Dupa patru ore de la administrarea medicamentului pot lua un prinz normal. Acelasi prinz se va servi tuturor subiectilor. Prinzul va fi standardizat.

In cazul administrarii produselor farmaceutice cu alimente, subiectilor li se va administra un prinz standardizat. Pinzul se va lua intr-o perioada determinata de timp de catre toti subiectii. Continutul prinzului şi durata consumarii sale vor fi standardizate.

Activitatea subiectilor

Dupa administrarea dozei cu produsul farmaceutic subiectii nu se vor culca timp de două ore. Activitatea fizica trebuie standardizata spre a limita influenta asupra circulatiei sanguine şi motilitatii gastrointestinale.

Intervalul dintre zilele de studiu

Intervalul dintre zilele în care se face administrarea produselor cercetate va fi suficient de mare spre a permite eliminarea completa a substantei medicamentoase din doza

precedenta. Acest interval va fi de cca zece timpi de injumatatire biologica a substantei medicamentoase cercetate. Acest interval nu va depasi,in general, trei saptamini.

Durata prelevarii probelor

Durata prelevarii probelor de singe sau urina va fi suficienta spre a corespunde la cel putin 80% din asc de la timpul zero la timpul extrapolat la infinit. Aceasta corespunde la cel putin trei timpi de injumatatire biologica a substantei medicamentoase cercetate.

Numarul prelevarilor de probe biologice va fi de 12-18 la fiecare subiect, spre a putea calcula parametrii farmacocinetici. Timpii exacti de prelevare se vor stabili, spre a putea evalua corespunzator urmatoarele:

-concentratia maxima a substantei medicamentoase în singe (Cmax)

-suprafata de sub curba concentratiilor în functie de timp ASCt care trebuie să corespunda la cel putin 80% din ASCi

-constanta de viteza a eliminarii din faza terminala a eliminarii substantei medicamentoase

Evidentierea starii stationare

Sint necesare cel putin trei niveluri consecutive de concentratie pre-doza (concentratia inaintea administrarii dozei), Cpd. Masurarea Cpd se va face în aceeasi perioada a zilelor pentru produsul testat şi cel de referinta. Starea stationara se atinge dupa administrarea de doze repetate o perioada de aproximativ cinci timpi de injumatatire biologica ai produsului cu cedare modificata.

Numarul de probe şi timpul recoltarii lor în starea stationara depinde de:

-durata intervalului de dozare
-orarul meselor
-farmacocinetica şi farmacologia substantei medicamentoase
-tipul de produs farmaceutic studiat: cu cedare imediata sau cu cedare modificata

Sint necesare probe la inceputul şi la terminarea intervalului de dozare. Numarul de probe trebuie să permita determinarea Cmax şi cmin precum şi calcularea ASCτ .

Atunci cind se preleveaza probe de urina, în situatia existentei unor concentratii prea mici în singe şi a unei eliminari în urina de peste 40%, frecventa prelevarilor de urina în 24 ore va fi în perioadele de
0 – 2 ; 2 - 4 ; 4 – 8 ; 8 – 12; 12 – 24 ore. Se va face şi dozarea creatininei pentru fiecare proba de urina.

Manipularea probelor şi pastrarea se va face în conditii care să evite degradarea chimica a analitului. Verificarea stabilitatii se va face pe probe luate de la subiecti carora li s-a administrat substanta medicamentoasa crcetata.

4.2.2.5.Determinarea efectelor secundare şi a reactiilor nedorite

Subiectii vor fi intrebati despre aparitia şi intensitatea unor eventuale reactii secundare dupa administrarea produselor farmaceutice, prin discutii particulare, fara a i se sugera ca acestea pot sau nu pot să apara, şi în situatia în care cel ce face interviul nu cunoaste produsul care a fost administrat subiectului. Se va nota ora aparitiei dupa administrarea dozei, cu ocazia fiecarei perioade de studiu.

4.2.2.6.Produsul farmaceutic testat şi cel de referinta

Produsele trebuie să corespunda normelor de calitate oficiale.

Doza administrata atit pentru produsul cu cedare modificata cit şi pentru produsul testat trebuie să fie aceeasi, în termeni molari. Daca acest lucru nu este posibil se va face o corectie de proportionalitate în vederea calcularii parametrilor caracteristici. Loturile cercetate trebuie să fie reprezentative din productia de serie.

Daca produsul este original (grupul I) şi urmeaza să fie lansat pe piata, produsul de referinta va fi o solutie apoasa a substantei medicamentoase daca aceasta este posibil sau o suspensie apoasa.

Daca pe piata exista un produs cu cu cedare imediata continind aceeasi substanta medicamentoasa, produsul cu cedare modificata (grupul II) este comparat cu produsul existent pe piata.

Daca pe piata exista un produs cu cedare modificata, acesta va fi folosit ca produs de referinta pentru produsul cu cedare mofdificata testat (grupul III).

4.2.2.7.Metoda de determinare cantitativa. Validarea metodei.

In cercetarea bioechivalentei se va folosi o metoda reproductibila, specifica, suficient de sensibila, precisa şi justa, validata, pentru dozarea substantei medicamentoase si/sau a metabolitului (metabolitilor) din plasma, singe sau ser, în functie de timp (v.P.Shah, et al.: Analytical methods validation:bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. J..Pharm,.Sci.,81(3),1992; ib. Eur.J.Drug metab.Pharmacokin.,16 (4),249-255,1991)(20).
In cazul administrarii unui precursor medicamentos bioreversibil (“pro-drug”) se va masura componentul activ.

Stabilitatea

Este important să se verifice stabilitatea analitului în matrice în aceleasi conditii de pastrare ca şi pentru probele de analizat.

Specificitatea

Este proprietatea metodei de a masura numai substanta medicamentoasa care se intentioneaza să se masoare. Compusii endogeni, produsele alimentare, metabolitii,

produsii de degradare, alte substante medicamentoase, nu interfereaza cu metoda de analiza. Specificitatea se se stabileste pe cel putin sase surse independente ale aceleeasi matrice biologice.

Regasirea

Trebuie demonsrata reproductibilitatea recuperarii substantei medicamentoase în timpul prepararii probei.

Recuperarea se stabileste pentru trei niveluri de concentratie, mici,medii,mari, în domeniul de valori la care ne asteptam.

Limita de cuantificare

Limita de cuantificare este cea mai mica concentratie a analitului care poate fi masurata cu un anumit nivel de incredere. Limita de cuantificare trebuie să fie stabilita în functie de un coeficient de variatie (cv) pentru aceeasi zi şi de la o zi la alta care să nu depaseasca 20 % . Acest parametru este diferit de limita de detectie, adica cea mai mica concentratie care poate fi decelata de nivelul de baza şi care este în mod normal mai mica decit limita de cuantificare. Valorile experimentale gasite intre aceste două limite se vor nota "dedesubtul limitei de cuantificare".

Curba de etalonare . Liniaritatea.

Relatia intre concentratie şi raspuns trebuie să fie continua şi reproductibila. Curba de etalonare trebuie să acopere toate concentratiile prevazute a fi gasite în probele necunoscute. Sint necesare minimum cinci valori de concentratie care se vor determina în matrice, în fiecare zi de analiza. Variabilitatea în aceeasi zi şi în zile diferite se va indica, la fel coeficientul de variatie (cv) în timpul dozarii probelor.
Se calculeaza coeficientul de corelare liniara .

Precizia şi exactitatea (acurateţea)

Precizia şi exactitatea metodei de analiza trebuie determinate pentru concentratiile mici, medii şi mari ale substantei medicamentoase în proba biologica, în functie de domeniul de valori asteptate.

Precizia descrie apropierea valorilor unor determinari repetate ale analitului în aceeasi proba. Ea se exprima prin coeficientul de variatie(cv)adica raportul deviatiei standard şi a mediei,exprimata procentual.Exactitatea arata apropierea valorii determinate de valoarea adevarata.In general un indicator al exactitatii este dat de regasirea analitului adaugat probei pe un domeniu de concentratii.

Exactitatea în aceeasi zi şi în zile diferite trebuie să se situeze la 15% în jurul valorii nominale. Pentru precizie, cv nu trebuie să depaseasca 15%, cu exceptia limitei de cuantificare, pentru care nu trebuie să depaseasca 20% .

Controlul calitatii pentru probe în care s-a adaugat substanta medicamentoasa

In cazul unor substante medicamentoase stabile fizico-chimic se prepara probe de control a calitatii,in duplicat, la trei niveluri de concentratie diferite:

-mici (de 2- 3 ori limita de cuantificare)
-medii (25%-50% din valoarea cea mai mare a curbei de etalonare)
-mari (20 % fata de concentratia cea mai mare din curba de etalonare)

Normele de acceptare: cel putin patru probe din cele sase trebuie să fie pina la 20% din valorile lor nominale; două din sase, dar nu ambele pentru aceeasi concentratie, pot fi inafara de ± 20% din respectiva valoare nominala.

Aceste probe de control a calitatii se fac zilnic repetindu-se de citeva ori spre a confirma exactitatea metodei (de obicei dupa efectuarea unui " run" adica a dozarii tuturor probelor care provin de la acelasi subiect).

Validarea metodei se face deci cu ocazia punerii la punct a metodei, precum şi în fiecare zi în care se fac determinarile cantitative în probele biologice (liniaritate, precizie,exactitate).

4.2.2.8. Analiza probelor

In general se analizeaza o singura proba. Daca se fac dozari în probe paralele, nu se face media lor dar se poate aprecia precizia. În cazul unei precizii insuficiente se repeta toate dozarile şi se face media valorilor. Atunci cind apar valori aberante, se repeta dozarea, identificind, atit inainte cit şi dupa stabilirea codului probei, factorii carora li s-ar putea atribui aceste valori aberante, care se vor nota.

4.2.2.9. Analiza farmacocinetica şi statistica a datelor

Se refera la analiza populatiei parametrilor farmacocinetici şi la analiza statistica a diferentelor intre produsele cercetate, care se raporteaza la normele de bioechivalenta.

Scopul studiului de bioechivalenta este de a demonstra egalitatea într-un domeniu acceptat considerat relevant clinic.

Un prim obiectiv il constituie limitarea riscului de a accepta în mod eronat echivalenta biologica. De aceea se accepta doar procedeele statistice care nu depasesc riscul nominal cu 5% şi se aleg cele care au cel mai mic risc de a elimina din eroare bioechivalenta.

4.2.2.10. Prezentarea datelor

Se vor prezenta sub forma de tabel, concentratiile medicamentoase masurate, neajustate, în plasma, singe sau ser, la toti timpii de prelevare a probelor, pentru fiecare

subiect şi pentru fiecare produs farmaceutic cercetat. Se vor identifica orice concentratie care lipseste, sau care corespunde unui alt timp de prelevare.

Se vor trasa două grafice pentru fiecare subiect şi două grafice pentru concentratiile medii, unul în scala liniara şi celalalt în grafic semilogaritmic prezentind valorile în logaritmi naturali. Graficele vor prezenta concentratiile medicamenoase pentru produsul testat şi produsul de referinta în functie de timul de prelevare a probelor.

4.2.2.10.1. Parametrii farmacocinetici

Se vor prezenta în tabele urmatorii parametrii farmacocinetici pentru fiecare subiect şi produs farmaceutic cercetat.

4.2.2.10.1.1.Studii cu doze unice

Pentru studiile cu doze unice se vor calcula şi prezenta în tabele urmatorii parametri farmacocinetici pentru fiecare combinatie de subiecti şi produse farmaceutice:

-ASCt
Aria de sub curba concentratiei în fucntie de timp determinata pina la ultima concentratie masurata, determinata prin regula trapezelor

-ASCi
Aria de sub curba ASCt plus suprafata extrapolata la infinit, calculata cu ajutorul valorii constantei de viteza a eliminarii kel

-ASCx
Aria de sub curba într-un interval de dozare (0 – x) obisnuit

-ASCx / ASCi
Raportul ASC într-un interval de dozare fata de ASC extrapolata la infinit

-ASCt / ASCi
Raportul ASC masurata pina la ultima concentratie masurabila fata de ASC totala extrapolata la infinit

-Cmax
Concentratia maxima observata

-Tmax
Timpul la care s-a observat Cmax

-kel
Constanta de viteza calculata din faza terminala a eliminarii

4.2.2.10.1.2. Studii cu doze repetate

Se vor calcula şi prezenta în tabele urmatorii parametri farmacocinetici pentru fiecare combinatie de subiecti şi produse farmaceutice:

-Cpd
Concentratiile pre-doza, determinate imediat inaintea administrarii unei doze,in starea stationara. Se va stabili daca s-a atins starea stationara masurind cel putin trei Cpd, în aceeasi perioada a zilei.

-ASCτ
Aria de sub curba masurata într-un interval de dozare prin regula trapezelor

-Cmax
Concentratia maxima observata

-Cmin
Concentratia minima observata

-Tmax
Timpul la care se observa Cmax

-(Cmax – Cmin) / (ASCτ / τ).100
Fluctuatia (%) determinata prin raportul dintre domeniul concentratiilor fata de concentratia medie în starea stationara

Pot fi prezentati şi alti parametri, impreuna cu detalierea modului lor de determinare. Se vor prezenta şi valorile medii şi coeficiebntii de variatie pentru fiecare parametru şi fiecare produs.

4.2.2.11. Analiza statistica

Analiza statistica ANOVA se va efectua asupra Tmax, kel şi fluctuatia intr-o scala de valori normale, în timp ce pentru ASCx, ASCt, ASCτ, ASCi, Cmin, Cmax, Cpd se vor prezenta în date logaritmice (ln).

Analiza se va face pentru toate datele şi toti subiectii. Se pot prezenta şi datele obtinute dupa eliminarea unor puncte si/sau subiecti, insotite de justificari. Nu pot fi acceptate excluderi de mai mult de 5% subiecti şi 10% date pentru o singura combinatie subiect-produs.

Prezentarea rezultatelor va cuprinde:

-ANOVA
-media şi CV a subiectilor pentru fiecare produs

-in doze unice: raportul valorilor medii ale ASCx, ASCt, Cmax, cit şi valorile Tmax şi kel , iar în studiile cu doze repetate: raportul valorilor medii ale ASCτ, Cmin, Cmax, precum şi diferentele în fluctuatie, pentru produsul testat fata de cel de referinta
-intervalul de incredere 90% despre valorile medii ale ASCt, ASCτ, Cmin, Cmax şi fluctuatia
-un rezumat al compararii valorilor ASCx, ASCt, ASCτ, kel, Cpd, Cmin, Cmax şi fluctuatia, necorectate şi corectate pentru continutul medicamentos al produselor farmaceutice, unde este cazul.

4.2.3.Produse farmaceutice de uz oral cu cedare imediată, utilizate pentru efecte sistemice, care au o farmacocinetică complicată sau variabilă

Aceste prevederi sunt inspirate în mare măsură de Directivele Direcţiei Medicamentelor privitoare la Conduita şi analiza studiilor de biodisponibilitate şi de bioechivalenţă, din Canada, publicate în 1992. Ele nu sunt reglementari oficializate în Romania în modul de prezentare care urmează, dar pot constitui element de reflecţie pentru cei implicaţi în studiile de bioechivalenţă (48).

4.2.3.1.Introducere

Aceste prevederi se refera la produse farmaceutice continind urmatoarele categorii de substante medicamentoase:

1.Substante medicamentoase pentru care sint corespunzatoare studiile farmacodinamice în locul celor de biodisponibilitate şi bioechivalenta
2.Substante medicamentoase foarte toxice
3.Substante medicamentoase cu farmacocinetică neliniara
4.Substante medicamentoase cu timp de injumatatire biologica mai mare de 12 ore
5.Substante medicamentoase pentru care este importanta perioada initiala a absorbtiei sau viteza de absorbtie
6.Substante medicamentoase cu domediu terapeutic ingust
7.O combinatie de substante medicamentoase

4.2.3.2.Produse farmaceutice de uz oral pentru care studiile farmacodinamice sint o alternativa corespunzatoare fata de studiile de biodisponibilitate şi bioechivalenta

In studiile de biodisponibilitate sau bioechivalenta este nevoie de determinarea cantitativa a substantei medicamentoase si/sau a metabolitului (metabolitilor) în plasma (sau singe sau ser) sau în urina. Daca astfel de determinari cantitative nu pot fi efectuate cu suficienta precizie şi sensibilitate, pot fi utilizate studii farmacodinamice ca o alternativa .

In astfel de cazuri trebuie justificat de ce alte metode nu se pot utiliza.

Masuratorile farmacodinamice trebuie să fie capabile să aduca informatii pertinente asupra eficientei şi sigurantei produselor cercetate. În scopul efectuarii lor se impun urmatoarele cerinte:
-raspunsul masurat trebuie să fie un efect farmacologic sau terapeutic relevant pentru eficienta
-procedeul de evaluare trebuie validat sub aspectul preciziei, acuratetei (exactitatii) şi reproductibilitatii
-raspunsul masurat trebuie să se situeze în domeniul de liniaritate, adica dozele administrate nu trebuie să produca raspunsul maxim caci nu s-ar puea distinge diferentele intre produse
-se vor exclude din studiu subiectii care nu raspund la doza
-in cazul în care poate apare un efect placebo în studiul incrucisat se va include şi o perioada cu placebo
-se va efectua un studiu incrucisat; daca acesta nu se poate realiza se va efectua un studiu paralel

Norme de evaluare

Cerintele unui studiu farmacodinamic trebuie să fie comparabile cu cele ale unui studiu farmacocinetic de biodisponibilitate sau bioechivalenta, incluzind aparitia, marimea şi durata raspunsului.

Se vor folosi criterii similare cu cele folosite la masurarea concentratiilor medicamentoase plasmatice, exemplu: aria de sub curba a raspunsului farmacodinamic masurat şi raspunsul maxim .

4.2.3.3.Substante medicamentoase foarte toxice

O substanta medicamentoasa foarte toxica este aceea care produce un efect terapeutic la o doza care determina efecte secundare adverse persistente, ireversibile sau reversibile intr-o peroada lunga de timp, sau care pun în pericol viata.

Exemple:
Amiodarona

Busulfan
Clorambucil
Ciclofosfamida
Etopozid
Flucitozina
Hidroxiurea
Lomustina
Melfalan
6-Mercaptopurina
Metotrexat
Tioguanina

Clorochina
Hidroxiclorochina

Etretinat
Izotretinoina

Parametrii care trebuie masurati pentru determinarea biodisponibilitatii sau bioechivalentei sint cei mentionati în Partea I şi Partea II a reglementarilor privind determinarea şi evaluarea studiilor de biodisponibilitate(cap.4.2.2. şi 4.2.3) (48).

Metodologia efectuarii studiilor
Din cauza naturii acestor substante medicamentoase studiile se vor efectua în pacienti şi nu în subiecti sanatosi. Studiile se vor efectua prin administrarea produselor pe stomacul gol şi dupa un prinz standardizat unde e cazul.

Marimea lotului va depinde în mare masura de variabilitatea starilor de boala la pacienti în care studiile se efectueaza.

Daca produsul farmaceutic se administreaza cronic studiul de biodisponibilitate se poate efectua într-un interval de dozare în starea stationara. Produsul testat va inlocui produsul de referinta într-un interval de dozare în starea stationara.

Studiul va fi incrucisat, cu trei perioade: referinta pe stomacul gol, test pe stomacul gol şi test dupa un prinz) în scopul determinarii biodisponibilitatii. Se pot folosi şi două studii incrucisate cu două perioade sau un studiu cu patru perioade . Pe considerente etice se pot efectua şi studii paralele în locul studiilor incrucisate.

Norme pentru stabilirea bioechivalentei:

-intervalul de incredere 95% al raportului vaorilor medii ale ASC a produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% - 125 %
-intervalul de incredere 95% al raportului valorilor medii ale Cmax a produsului testat faa de cel de rferinta trebuie să fie intre 80% - 125% . Daca toxicitatea nu este legata de Cmax atunci raportul valorilor medii ale Cmax masurate trebuie să fie intre 80% - 125% .
-cerintele de mai sus trebuie indeplinite pentru studiile efectuate atit pe stomacul gol cit şi dupa un prinz cu exceptia cazurilor cind exista argumente de a nu fi efectuate astfel.

4.2.3.4.Substante medicamentoase cu farmacocinetica neliniara

Farmacocinetica neliniara se observa la unele substante medicamentoase în cazul unei modificari a dozei, în domeniul terapeutic, având ca rezultat o modificare disproportionata a concentratiei medicamentoase în singe.

Exemple

Acidul acetilsalicilic
Acidul valproic
Aciclovir
Carbamazepina

Cefalosporine
Disopiramida
Fluorouracil
Glucocorticosteroizi
Griseofulvina
Levodopa
Fenitoina
Propranolol
Rifampicina
Verapamil

Cauzele neliniaritatii sint diferite, dar cel mai frecvent sint: capacitatea limitata de metabolizare (ex.: fenitoina), capacitatea limitata de excretie renala (ex.: peniciline), legare de proteinele plasmatice dependenta de concentratie (ex.: disopiramida), autoinductia enzimatica,etc. Protocolul de lucru, normele şi criteriile de evaluare a bioechivalentei, difera în functie de natura procesului neliniar specific substantei medicamentoase cercetate.

Este necesar să se aibe în vedere ca în studiile de biodisponibilitate să se tina seama de faptul ca biodisponibilitatea depinde de absorbtie dar şi de efectul primului pasaj .Viteza patrunderii substantei medicamentoase la organul de metabolizare poate fi determinanta pentru marimea ASC nu insa şi a Cmax . Modificari a vitezei de absorbtie pot avea consecinte insemnate asupra marimii absorbtiei şi deci asupra ASC. De aceea studiile de biodisponibilitate se efectueaza pe stomacul gol şi dupa administrarea de alimente, cu exceptia situatiilor în care s-a dovedit ca alimentele nu influeneaza biodisponibilitatea la dozele la care se administreaza produsele cercetate.

Parametrii care se determina

Dupa doze unice: ASCx, ASCi, Cmax, şi cind este posibil kel.
Dupa doze repetate, în starea stationara: ASCτ, Cmax,Cpd şi Cmin.

Metodologia

Se utilizeaza metodele de determinare descrise în Partea I şi Partea a II-a (cap.4.2.2. şi 4.2.3), cu urmatoarele mentiuni:

-Biodisponibilitatea se studiaza cel putin la doza cea mai mica şi la doza cea mai mare în care se administreaza produsul cercetat;
-Se vor efectua studii cronice, cu doze repetate, la produsele care prezinta neliniaritate pe tot domeniul de doze care se administreaza în terapia clinica

Norme

Doze unice: se aplica normele prevazute în Partea I (4.2.2.).

Doze repetate:

-intervalul de incredere 90% a raportului valorilor medii ale ASCτ ale produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% -125%.

- media relativa a valorilor masurate ale Cmax ale produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% - 125%
- media relativa a valorilor masurate ale Cmin ale produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80% - 125%

4.2.3.5.Substante medicamentoase cu timp de injumatatire biologica mai mare de 12 ore

Valoarea timpului de injumatatire biologica are importanta directa pentru stabilirea regimului de administrare a medicamentului.

Exemple

Amiodarona
Amlodipina
Clorochina
Digitoxina
Digoxina
Tamoxifen

Parametrii care se determina:

Se determina parametrii mentionati în Partea I şi Partea a II-a (cap.4.2.2. şi 4.2.3), cu exceptia ASC care în cazul acestor produse farmaceutice se va folosi $ASC_{0-72\ ore}$

Metodologia

Se va folosi aceeasi metodologie ca cea descrisa în Partea I (4.2.2) cu urmatoarele modificari:

-ASC va fi aria de sub curba determinata prin prelevari de probe pina la 72 ore, considerind ca în acest interval absorbtia s-a terminat
-se va folosi studiul incrucisat, în conditiile în care perioada de epurare a substantei medicamentoase din doza precedenta (wash-out) de cca 8-10 timpi de injumatatire biologica, nu depaseste 4 saptamini . În caz contrar se va studia posibilitatea folosirii studiilor paralele, studii în starea stationara la voluntari sau pacienti, studii cu izotopi stabili.

Standardele de bioechivalenta vor fi cele mentionate în Partea I, folosind insa pentru marimea absorbtiei parametrul $ASC_{0-72\ ore}$.

In cazul studiilor cu doze repetate la volunari sau pacienti:

-intervalul de incredere 90% a raportului mediilor ASC a produsului testat fata de a celui de referinta trebuie să fie intre 80%-125%

- raportul mediilor Cmax a produsului testat fata de a celui de referinta trebuie să fie intre 80%-125%

- -raportul mediilor Cmin a produsului testat fata de a celui de referinta trebuie să fie intre 80%-125%

4.2.3.6. Substante medicamentoase pentru care este importanta perioada initiala a absorbtiei sau viteza de absorbtie

In aceasta categorie intra substante medicamentoase la care aparitia efectului este importanta din cauza importantei pentru efectul terapeutic produs cit şi pentru efectele toxice posibile(ex.: un analgezic, pentru indepartarea rapida a durerii).

Exemple

Acetaminofen
Acid acetlsalicilic
Benzodiazepine cu durata scurta (ex. Midazolam)
Dimenhidrinat
Ibuprofen şi alte antiinflamatoare non steroidiene
Nitroglicerina
Salbutamol
Zopiclona

Parametrii de determinat:

Sint cei mentionati în Partea I şi Partea a II-a (4.2.2. ; 4.2.3). În plus se va determina aria de sub curba pina la timpul Tmax ,la care se atinge concentratia maxima, (ASCtmax),pentru produsul testat şi cel de referinta (in cazul studiilor comparative).

Metodologia

Este necesara prelevarea a cel putin sase probe la diferite perioade de timp pina la Tmax pentru a ajuta la determinarea cit mai corecta a ASCtmax.

Se poate prezenta şi aria de sub curba partiala, pina la Tmax a produsului de referinta, ca o masura a expunerii incipiente, în locul Tmax, pentru aprecierea vitezei de absorbtie.De asemenea se pot folosi şi alte masuratori pentru viteza: Cmax / ASC sau Cmax / Tmax, cu detalierea modului de lucru şi interpretarea rezultatelor.

Norme

-intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii ale ASC (cf. Celor descrise în Partea I şi Partea a II-a)(4.2.2.; 4.2.3) a produsului testat fata de a celui de referinta trebuie să fie intre 80%-125%
-intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii ale Cmax a produsului testat fata de a celui de referinta trebuie să fie intre 80%-125%
-raportul valorilor medii ale ASCtmax a produsului testat şi a celui de referinta trebuie să fie în domeniul 80%-125%

4.2.3.7.Substante medicamentoase cu domeniu terapeutic ingust

Substantele medicamentoase cu domeniu terapeutic ingust sint cele la care domeniul concentratiilor terapeutice, adica cel intre concentratia minima eficienta şi concentratia terapeutica maxima admisibila, este ingust. Acestea pot prezenta efecte adverse care limiteaza utilizarea lor terapeutica, atunci cind se folosesc în doze în apropierea celor care se utilizeaza pentru efectul terapeutic.Raportul dintre concentratia cea mai mica la care apare efectul toxic fata de concentratia medie care produce un efect terapeutic nu trebuie să fie mai mare de 2. (ex.: la teofilina, raportul concentratiilor molare toxic: terapeutic este 110: 70 adica 1,6).

Exemple

Antiaritmice(chinidina, disopiramida, flecainida, mexiletina, procainamida, propafenona, tocainida)

Anticolinergice (atropina, betanecol, propantelina, trihexifenidil)

Anticoagulante (cumarine)

Anticonvulsivante (carbamazepina, fenitoina, acidul valproic)

Antivirale (dideoxiinozina, zidovudina)

Imunomodulatoare (ciclosporina)

Glicozide (digitoxina, digoxina)

Psihotrope (clozapina,etclorvinol, glutetimida, litiu,metiprilon)

Teofilina şi derivati (aminofilina, diprofilina, teofilina)

Parametri care se determina

Se vor determina parametrii descrisi în Partea I şi Partea a II-a (4.2.2; 4.2.3).

Metodologia

Aceste produse farmaceutic se studiaza de obicei în subiecti sanatosi, administrarea fiind pe stomacul gol sau dupa un prinz, cu exceptia cazurilor în care nu exista motive de a fi efectuata astfel. Studiul incrucisat cu trei perioade este convenabil (produs de referinta pe stomacul gol, produsul testat pe stomacul gol, produsul de testat dupa alimente), dar este corespunzator şi studiul incrucisat cu cite două perioade, sau unul cu patru perioade.

Norme

-intervalul de incredere 95% al raportului valorilor medii ale ASC (determinate cf. Partea I şi Partea a II-a) a produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80%-125%;
-intervalul de incredere 95% al raportului valorilor medii Cmax a produsului testat fata de cel de referinta trebuie să fie intre 80%-125%; atunci cind s-a dovedit ca toxicitatea nu este legata de concentratia maxima, se face raportul valorilor medii ale Cmax masurate pentru cele două produse, care trebuie să fie intre 80%-125%.

Aceste determinari se fac atit pe stomacul gol sit şi dupa administrarea unui prinz cu exceptia cazurilor în care acest lucru nu se dovedeste necesar.

4.2.3.8.Combinatii de substante medicamentoase în produsul farmaceutic

Produsul farmaceutic contine două sau mai multe substante medicamentoase. Exista două tipuri de produse de acest fel, dupa scopul asocierii efectuate:

-tipul 1:fiecare substanta medicamentoasa este aleasa pentru a produce un anumit efect, iar efectele nu depind de un anumit raport al concentratiilor substantelor medicamentoase din plasma;

-tipul 2 :cantitatea substantelor medicamentoase asociate în produsul farmaceutic sint alese spre a produce un efect sinergic, dependent de raportul concentratiilor lor în plasma.

Parametri şi norme în studiile de bioechivalenta

Tipul 1.
Sint cei descrisi în Partea I pentru produsele cu o singura substanta medicamentoasa

-intervalul de incredere 90% al raportului valorilor medii ale ASC (determinate cf. Partea I şi Partea a II-a) (4.2.2; 4.2.3) pentru fiecare substanta medicamentoasa a produsului testat fata de de cel de referinta trebuie să fie intre 80%-125%
-raportul valorilor medii ale Cmax pentru fiecare substanta medicamentoasa din produsul testat fata de cel de rferinta trebuie să fie intre 80%-125%.

Tipul 2.
-se vor raporta cei doi parametri descrisi mai sus şi în plus urmatorii parametrii raportati pentru fiecare subiect:
-raporturile concentratiilor fiecarei substante medicamentoase(si/sau metabolitilor) la Tmax determinat pentru fiecare substanta medicamentoasa;
-raporturile concentratiilor substantelor medicamentoase la ultimul timp de prelevare în intervalul de dozare dupa doze repetate în platou (Cminx masurat la tx)
-raporturile ariilor de sub curba ale substantelor medicamentoase si/sau metabolitilor

Se va mentiona şi valoarea medie a acestor trei raporturi impreuna cu ±D.S. pentru fiecare produs, precum şi o figura cu media raporturilor concentratiilor fiecarei substante medicamentoase la fiecare timp, pentru produsul testat şi cel de referinta.

Cind raportul concentratiilor medii la Tmax şi tx sau raporturile ASCt nu corespund cu valorile domeniului acceptat pentru produsul de referinta, sponsorul va trebui să aduca informatii suplimentare.

In unele cercetări experimentale ale autorului s-au efectuat studii de biodisponibilitate (54-96) şi bioechivalenţă (97-117) .

BIBLIOGRAFIE

1.xxx: Note for guidance: investigation of bioavailability and bioequivalence. Working party on efficacy of medicinal products.Committee for proprietary Medicinal Products (CPMP). Commission of the European Communities. III/54/89 ; 1991
2.xxx: Bioavailability and bioequivalence requirements . United States Food and Drug Administration, Federal Register 57, 17997–18001, 1992
3.xxx:Bioavailability and and bioequivalence requirements. US Food and Drug Administration, Fed. Reg. 42, 1642, 1977
4.Herchuelz A.: Bioequivalence assessement and the conduct of bioequivalence trials: an european point of view. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 21,(2), 149–152, 1996
5.Blume H.H., McGilveray I.J., Midha K.K.: Bio–international 94, Conference on bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies and preconference satellite on in vivo/in vitro correlation. Eur.J. Drug metab. Pharmacokinet., 20, (1), 3–13, 1995
6.Houin G.: Analysis of bioequivalence trials. From Analysis to statistic trials. Thérapie, 48, (4), 289–295, 1993
7.Knoben J.E., Scott G.R., Tonelli R.J.: An overview of the FDA publication Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Am.J.Hosp.Pharm., 47,(12), 2696–2700,1990
8.Marzo A., Balant L.P.: Bioequivalence. An updated reappraisal addresses to applications of interchangeable multi–source pharmaceutical products . Arzneimittelforschung, 45,(2), 109–115,1995
9.Nation R.L., Sansom L.N.: Bioequivalence requirements for generic products . Pharmacol.Ther., 62,(1–2),41–55, 1994
10.Patnaik R., Lesko L.J., Chan K., Williams R.L.: Bioequivalence assessement of generic drugs: an american point of view. Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet., 21,(2), 159–164, 1996
11.Rauws A.G.: Bioavailability and bioequivalence requirements în the European community. Eur.J. Drug Metab.Pharmacokinet., 16,(3), 519–532, 1991
12. Anderson S., Hauck W.W.: Consideration on individual bioequivalence . J.Pharmacokinet.Biopharm., 18,(3),259–273, 1990
13.Metzler C.M.: Bioavailability/bioequivalence: study design and statistical issues . J.Clin.Pharmacol., 29,(4), 289–292,1989
14.Metzler C.M.: Bioavailability: a problem în equivalence . Biometrics, 30, 309–317, 1974
15. Westlake W.J.: Design and statistical evaluation of bioequivalence studies în man . Principles and perspectives în drug bioavailability, Karger S., Basel, 1979,p.192–210
16.Pidgen A.: Statistical aspects of bioequivalence: a review. Xenobiotica, 22,(7),881–893,1992

17.Shimm D.S., Spece R.G.: Ethical issues and clinical trials . Drugs, 46,(4), 579–584,1993
18.Toon S.: Relevance of pharmacokinetic studies în volunteers. Clin.Pharmacokin., 25, (4),259–262,1993
18.Steinijans V.W., Hauschke D., Jonkman J.H.: Controversies în bioequivalence studies. Clin.Pharmacokin. 22,(4), 247-253, 1992
19. Causey A.G., Hill H.M., Phillips L.J.: Evaluation of criteria for the acceptance of bioanalytical data. J.Pharm. Biomed. Anal., 8,(8–12), 625–628, 1990
20.Shah V.P., Midha K.K., McGilveray I.J., Skelly J.P., Yacobi A., Layloff T., Viswanathan C.T., Cook C.E., McDowall R.D.: Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report. Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet., 16,(4), 249–255, 1991
21.Endrenyi L., Fritsch S., Yan W.: Cmax / AUC is a clearer measure than Cmax for absorption rates în investigations of bioequivalence. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 29,(10),394–399,1991
22.Kaniwa N., Ogata H., Aoyagi N., Takeda Y., Uchiyama M.: Power analyses of moment analysis parameter în bioequivalence tests. J.Pharm.Sci., 78,(12), 1020–1024,1989
23.Lacey L.F., Keene O.N., Duquesnoy C., Bye A.: Evaluationof different indirect measures of rate of drug absorption în comparative pharmacokiunetic studies. J.Pharm.Sci., 83,(2), 212–215, 1994
24.Pidgen A.: Bioequivalence and generic prescribing: an industrial view. J.Pharm.Paharmacol., 48, 11–16, 1996
25.Schall R., Luus H.G.: Comparison of absorption rates în bioequivalence studies of immediate–release drug formulations. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. Toxicol., 30,(5), 153–159,1992
26.Schall R., Luus H.G., Steinijans V.W., Hauschke D.: Choice of characteristics and their bioequivalence ranges for the comparison of absorption rates of imediate release drug formulations. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.,32,(7), 323–328,1994
27.Schulz H.U., Steinijans V.W.: Striving for standards în bioequivalence assessment: a review. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol., 29,(8),293–298,1991
28.Steinijans V.W., Hauschke D., Jonkman J.H.: Controversies în bioequivalence studies. Clin.Pharmacokinet., 22,(4), 247–253, 1992
29.Steinijans V.W., Sauter R., Jonkman J.H., Schulz H.U., Stricker H., Blume H.: Bioequivalence studies: single vs multiple dose. Int.J.Clin.Pharmacol.Theer.Toxicol., 27,(5), 261–266,1989
30.Com Nougue C., Rodary C.: Revue des procédures statistiques pour mettre en évidence l'équivalence de deux traitements . Rev.Epidem.Santé Publ.,35,416–430,1992
31.Metzler C.M.: Bioavailability/bioequivalence;study design and statistical issues. J.Clin.Pharmacol., 29,(4),289–292,1989
32.Nicolas P., Tod M., Petijea O.: Review of methods and criteria for the evaluation of bioequivalence studies. Eur.J.Clin.Pharmacol., 38,(1),5–10,2990
33.Pidgen A.: Bioequivalence of generic prescribing: an industrial view. J.Pharm.Pharmacol., 48,11–16,1996
34.Pidgen A.W.: Statistical aspects of bioequivalence: a review. Xenobiotica, 22, (7),881–893,1992
35.Westlake W.J.: Design and statistical evaluation of bioequivalence studies în man. Principles and perspectives în drug bioavailability. Karger S., Basel, 1979, 192–210

36.Midha K.N., Ormsby E.D., Hubbard J.W., McKay G., Hawes E.M., Gavalas L., McGilveray I.J.: Logarithmic transformation în bioequivalence: application with two formulations of perphelzine. J.Pharm.Sci., 82,(2), 138–144,1993
37.Pabst G., Jaeger H.: Review of methods and criteria for the evaluation of bioequivalence studies. Eur. J. Clin.Pharmacol., 38,(1), 5–10,1990
38.Steinijans V.W., Hauschke D.: Update on the statistical analysis of bioequivalence studies. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol., 28,(3),105–110,1990
39.Gaffney M.: Variance components în comparative bioavailability studies. J.Pharm.Sci., 81,(4),315–317,1992
40.Hauschke D., Steinijans V.W., Diletii E., Schall R., Luus H.G., Elze M., Blume H.: Presentation of the intrasubject coefficient of variation for sample size planning în bioequivalence studies. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther., 32,(7), 376–378,1994
41.Steinijans V.W., Diletti E.: Statistical analysis of bioavailability studies: parametric and non parametric confidence intervals. Eur.J.Clin.Pharmacol.,24,127–136,1983
42. Westlake W.J.: Use of confidence intervals în analysis of comparative bioavailability trials. J.Pharm.Sci., 61,(8),1340–1341,1972
43.Westlake W.J.: Symetrical confidence intervals for bioequivalence trials. Biometrics, 32,741–744,1976
44.Schuirmann D.J.: A comparison of the two one–sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability.
J. Pharmacokinet.Biopharm., 15,(6),657–680,1987
45.Hauschke D., Steinijans V.W., Diletti E.: A distribution free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol., 28, (2),72–78,1990
46.Steinijans V.W., Diletti E.: Generalization of distribution free confidence intervals for bioavailability ratios. Eur.J.Clin.Pharmacol., 28,(1), 85–88,1985
47.xxx Agentia Nationala a Medicvamentului: Hotarirea Consiliului Stiintific nr.14/14.10.1999 privind Evaluara echivalentei terapeutice a produselor medicamentoase multisursa în vederea autorizarii în Romania

48.xxx Minister of National Health and Welfare, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, 1992: Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies.Part A: Oral dosage formulations used for systemic effects. Part B.: oral modified release formulations.. Report C: Report on bioavailability of oral dosage formulations, not în modified release form, of drugs used for systemic effects, having complicated or variable pharmacokinetics.
49. Diletti, D.Hauschke, V.W.Steinijans: Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals.
Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.,30,Suppl.1,S51-S58,1991
50.Moore J.W., Flanner H.H.: Mathematical comparison of curves with emphasis on in vitro dissolution profile. Pharm.Tech.,20,6,64–74,1996;
51. Shah V.P., Tsong Y., Sathe P.: in vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of f2: Pharm.Res., 15,889–891,1998)

52. Leucuta S.E.: Bioechivalenţa medicamentelor. Clujul Medical, 48,259-263,1975

53.Leucuta S.E., Popa Lidia, Ariesan Maria, Popa Letitia, Pop R.D., Kory M., Toader S.: Bioavailability of phenobarbital from different pharmaceutical dosage forms. Pharm.Acta Hlv., 52, 261-266,1977

54.Leucuta S.E., Pop R.D.: Farmacocinetica fnobarbitalului. Clujul Medical, 51, 150-154, 1978

55. Leucuta S.E., Pop R.D.,Kory M., Bohm B., Melian E.: Farmacocinetica litiului afdministrat în doze repetate sub forma de monoglutamat de litiu la ciine. Clujul Medical, 51, 347-351,1978

56.Leucuta S.E., Popa Lidia, Schwartz I., Pop R.D., Kory M., Ariesan Maria, Popa Letitia, Kory S.: Evaluarea biodisponibilitatii fenobarbitalului din comprimate. Farmacia, 26, 165-170, 1978

57.Leucuta S.E.: Biodisponibilitatea: evaluare şi semnificatie clinica. Practica farmaceutica, Cda 5536,nr.2,23-31,1979

58.Leucuta S.E., Pop R.D., Kory M., Bohm B., Melian E.: Pharmacokinetics and bioavailability of lithium administered to dogs as monoglutamate and carbonate. Pharm.Acta Helv., 54, 343-346,1979

59.Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Sirbu A., Bohm B.: Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite sorturi de comprimate dupa administrarea unei doze unice la om. Farmacia, 28, 143-150,1980

60. Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Sirbu A., Bohm B.:Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite formulari de comprimate dupa administrarea unor doze repetate la om. Farmacia, 28, 151-158,1980

61. Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Sirbu A., Bohm B.:Imbunataţirea biodisponibilitatii comprimatelor cu diazepam. Clujul Medical, 53, 79-83,1980

62.Leucuta S.E., Popescu H.: Biodisponibilitatea extractelor fitoterapeutice şi a substantelor lor active în stare pură. Oientari în fitoterapie, (red. H.Bucur), Sebes, oct.1979, p.32-37 (pub. În 1981)

63.Leucuta S.E.: Evaluarea farmacocinetica a biodisponibilitatii la oameni. Practica farmaceutica, C-da 6438, nr.3, 59-64,1982

64.Leucuta S.E., Fodoreanu L., Barna D., Kovats A.: Biodisponibilitatea litiului din comprimate cu diferite saruri de litiu. Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie, 27,145-148,1982

64. Leucuta S.E., Fodoreanu L.,Domuţa M., Pop R.D.,Barna D., Kovats A., Bordas E.: Monitorizarea nivelurilor plasmatice şi eritrocitare ale litiului în terapia şi intoxicatia medicamentoasa cu litiu. Viata Medicala, 29, 465-471,1982

65.Leucuta S.E.: Biodisponibilitatea, criteriu de utilizare clinica a medicamentelor. Viata Medicala, nr.4, 155-157, 1983

66.Baloescu C., Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Barna D., Dragan R., Gatlan F., Grasu A., Georgescu C., Fratila D.: Contributii la cercetarea biodisponibilitatii unor medicamente benzodiazepinice. Buletinul Academiei de Stiinte Medicale, nr.1-2, 112-139,1983

67.Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Domuţa M.,Gabor S.: Correlation between the kinetics of plasma, erythrocyte and saliva levels of lithium. 4th Symp. On Lithium and Other Trace Elements, July 4-7, 1983, Jna, în "Lithium", M.Anke,W.Baumann, H. Braunlich (eds), K.Marx Universitat Leipzih, F.Schiller Universitat Jena, 1983, p.117-126

68.Leucuta S.E.,Pop R.D., Domuta M., Kovats A., Gabor S.: Bioavailability of two lithium carbonate formulations. . 4th Symp. On Lithium and Other Trace Elements, July

4-7, 1983, Jna, în "Lithium"M.Anke,W.Baumann, H. Braunlich (eds), K.Marx Universitat Leipzih, F.Schiller Universitat Jena, 1983, p.319-324
69.Leucuta S.E.: Calea d administrare şi biodisponibilitatea medicamentelor. Practica farmaceutica, C-da 7537, 35-44, 1983
70.Leucuta S.E., Pop R.D., Ciupe R., Duncea I.: Influenta dozei asupra biodisponibilitatii metiltestosteronei din comprimate. Clujul Medical, 56, 371-376,1983
71.Leucuta S.E., Pop R.D., Fodoreanu L., Barna D., Dragan R.: Biodisponibilitatea oxazepamului, clordiazepoxidului şi nitrazepamului din comprimate dupa o doza unica la subiecti umani. Farmacia, 31,151-156, 1983
72.Leucuta S.E., Pop R.D., Cardan E., Grasu A., Baloescu C.: Biodisponibilitatea metronidazolului din comprimate orale administrate la subiecti umani. Practica farmaceutica, C-da 8535, 65-71, 1984
73.Leucuta S.E., Pop R.D., Cardan E.: Biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectala la subiecti umani. Farmacia, 33, 7-14, 1985
74.Leucuta S.E., Pop R.D., Cardan E., Baloescu C., Grasu A., Leoveanu O.: Biodisponibilitatea metronidazolului din supozitoare. Practica farmaceutica, C-da 8536, 45-50, 1985
75.Leucuta S.E.: Importanta farmacocineticii şi biodisponibilitatii metronidazolului în terapia infectiilor cu germeni anaerobi. Practica farmaceutica, C-da 9035, 17-32, 1985
76.Vlăduţiu T., Leucuta S.E., Ciupe R., Gozariu L.: Biodisponibilitatea prednisonei şi prednisolonei dupa administrarea de prednisolona pe cale orala la subiecti obezi. Clujul Medical,59, 314-319,1986
77.Almasu I., Leucuta S.E.: Farmacocinetica fenitoinei în functie de preparat: capsule, comprimate industriale, comprimate experimentale. Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie, 31, 283-294,1985
78.Baloescu C., Leucuta S.E., Zdrenghea D., Porutiu D., Grasu A.: Determinarea biodisponibilitatii chinidinei din comprimate. Practica farmaceutica, C-da 9540, 52-55, 1987

79. Baloescu C., Leucuta S.E., Zdrenghea D., Porutiu D., Grasu A.:Biodisponibilitatea chinidinei din comprimate cu cedare prelungita dupa administrarea unor doze unice pe cale orala. Practica farmaceutica, C-da 9540, 70-73, 1987

80.Curea E., Ban I., Leucuta S.E., Bojita M., Cardan E.: Influenta tamponarii şi a microcapsularii acidului acetilsalicilic în comprimate asupra vitezei de dizolvare şi a biodisponibilitatii. Farmacia, 35, 75-82, 1987

81.Leucuta S.E.: Influenta solubilitatii şi coeficientului de repartiţie a fluocinolon acetonidului în fazele unui unguent emulsie ulei-apa, asupra difuziei in vitro şi a biodisponibilitatii cutanate. Farmacia, 35, 109-118,1987

82.Filipas V., Leucuta S.E., Aldea M., Vida Simiti L.: Cinetica cedarii in vitro şi biodisponibilitatea nitroglicerinei dîntr-un unguent lipofil, un film polimeric hidrosolubil şi un sistem terapeutic transcutanat. Farmacia, 35, 161-170, 1987

83.Polinicencu C., Leucuta S.E., Zdrenghea D., Kovats A., Stancioiu N.: Influenta formularii asupra cineticii eliberarii şi a biodisponibilitatii clorurii de potasiu din comprimate cu matrita hidrofila. Farmacia, 35, 139-148,1987

84.Leucuta S.E., Rusu L., Fagarasan E., Petruţa V., Baloescu C.: Formularea şi biodisponibilitatea pentoxifilinei din comprimate cu matriţă hidrofila. Clujul Medical, 60, 66-73, 1987

85. Blaga S., Leucuta S.E., Vlaicu R.: Determinarea farmacocinetica a biodisponibilitatii digoxinei din solutie şi comprimate. Clujul Medical, 60, 116-122,1987

86.Leucuta S.E., Rusu L., fagarasan E., Petruta V., Duţu A.: Biodisponibilitatea pentoxifilinei din comprimate. Practica farmaceutica, C-da 228, nr.2,39-46,1988

87. Leucuta S.E., Fagarasan E., Mocan A., Bugnariu S., Capalnanu R., Stancioiu N.: Cercetari experimentale asupra biodisponibilitatii produsului Oxprenolol (Terapia) drajeuri, comparativ cu Trasicor (Cibq-Geigy) comprimate. Caietul Medicamentului Romanesc, 1, 35-45, 1989

88.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Gherman Caprioara M., Fagarasan E., Mocan A., Bugnariu S., Manasia M., Olinic N., Vlaicu R.: Farmacocinetica şi biodisponibilitatea nifedipinei dupa administrarea unor doze unice intravenos şi oral la subiecti umani. Farmacia, 37, 199-206, 1989

89.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Fagarasan E., Mocan A., Bugnariu S., Olinic N., Vlaicu R.: Influenta formularii asupra biodisponibilitatii nifedipinei administrata pe cale sublinguala. Farmacia, 37, 207-216, 1989

90.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Mocan A., Fagarasan E., Bugnariu S., Baloescu C., Olinic N., Vlaicu R.: Biodisponibilitatea nifedipinei din diferite preparate farmaceutice solide pentru uz oral. Medicina Interna, 41, 521-528,1989

91.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Gherman Caprioara M., Fagarasan E., Olinic N., Manasia M., Vlaicu R.: Bioavailability of nifedipine from different oral dosage forms în healthy volunteers. Pharmazie, 44, 336-338,1989

92.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Mocan A., Bugnariu S., Fagarasan E.: Biodisponibilitatea nifedipinei administrata sub forma de supozitoare. Farmacia, 37, 175-182, 1989

93.Leucuta S.E., Nanulescu M., Szabo P., Bucerzan C., Samir A.: Biodisponibilitatea relativa a digoxinei la copii, dupa administrarea unor doze unice oral sub forma de solutie şi comprimate. Farmacia, 37, 1-7, 1990

94.Coman D., Leucuta S.E.: Farmacocinetica şi biodisponibilitatea oxazepamului la subiecti sanatosi şi la bolnavi cu insuficienta hepatica. Farmacia, 38, 103-110, 1990

95.Leucuta S.E., Cardan E., Trif I., Rizopol D., Bojita M., Polinicencu C.: Biodisponibilitatea relativa a cotrimoxazolului din pulberea suspendabila comparativ cu o suspensie de uz intern. Clujul Medical, 47, 421-427, 1994

96.Loghin F., Fodoreanu L., Leucuta S.E.: Estimation pharmacocinetique de la biodisponibilite absolue des comprimes de lithium apres l'administration d'une dose unique chez l'adulte. Clujul Medical, 67, 160-164,1994

97.Leucuta S.E., Rus V., Bolosiu H., Mocan A., Bojita M., Polinicencu C.: Biodisponibilitatea relativa a diclofenacului din produsul Diclofenac (Terapia) în comparatie cu produsul Voltaren (Biogal). Farmacia, 43, 39-47, 1995

98.Leucuta S.E., Follidis M., Capalneanu R., Mocan A.: Relative bioavailability of different oral sustained release oxprenolol tablets. 6th Eur.Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics,22-24 April 1996,Athens, Greece, p 35

99. Leucuta S.E., Achim M., Preda M., Bodea A., Capalneanu R., Szabo A.: Bioequivalence study of propoxyphene and paracetamol tablets. Farmacia, 46, 27-38, 1998

100.Leucuta S.E., Capalneanu R., Postescu I.D., Achim M., Moldovan M., Rusu A., Bodea A.: Bioequivalence study of furosemide tablets. Farmacia, 46, 15-22, 1998

101.Leucuta S.E., Vida Simiti L., Mocan A., Bodea A., Achim M.: Bioavailability of two preparations of ibuprofen. Clujul Medical, 46, 114-122, 1998

102.Leucuta S.E., Capalneanu R., Postescu I.D., Achim M., Preda M., Moldovan M., Bodea A., Rusu A.: Determinarea bioechivalentei produsului Nifedipin comprimate retard (Terapia). Terapeutica şi Toxicologie Clinica, 2, 57-60, 1998

103.Leucuta S.E., Follidis M., Capalneanu R., Mocan A.: Relative bioavailability of different oral sustained release oxprenolol tablets. Eur.J.Drug Metab.Pharmacokin., 23, 178-184, 1998

104.Preda M., Capalneanu R., Mocan A., Leucuta S.E.: Determinarea biodisponibilitatii oxprenololului din microsfere bioadezive de uz oral. Inima (The Heart), 2, 18-20, 1998

105.Leucuta S.E., Capalneanu R., Postescu I.D., Achim M., Preda M., Bodea A., Rusu A., Moldovan M.: Studiul biodisponibilitatii produselor cu cedare prelungita Diclofenac (Terapia, Cluj-Napoca) şi Voltaren (Geigy). Farmacia, 46, 13-25, 1998

106.Leucuta S.E., Capalneanu R., Achim M., Preda M., Bodea A., Moldovan M., Rusu A., Postescu I.D.: Studiul unor produse gastrorezistente cu diclofenac, farmaceutic echivalente. Clujul Medical, 47, 91-99, 1999

107.Solonari L., Vida Simiti L., Mocan A., Leucuta S.E.: Comparative bioavailability of two ibuprofen formulations. The 18th Pharmaceutical Technology Conference, Utrecht, Netherlands, Proceedings, 414-423, 1999

108.Leucuta S.E., Moldovan M., Popa A., Achim M., Postescu I.D., Capalneanu R., Bojita M.: Bioequivalence of two tablet formulations of acyclovir. Farmacia, 48, 17-24, 2000

109.Leucuta S.E., Preda M., Capalneanu R., Popa A., Achim M., Postescu I.D., Moldovan M., Rusu A., Bojita M.: Bioequivalence of captopril from two formulations. Farmacia, 48, 27-34, 2000

110.Leucuta S.E., Moldovan M., Achim M., Popa A., Preda M., Capalneanu R., Postescu I.D., Bojita M.: Bioequivalence of two furosemide preparations. Farmacia, 48, 35-42, 2000

111.Leucuta S.E., Preda M., Capalneanu R., Popa A., Achim M., Postescu I.D., Moldovan M., Rusu A., Bojita M.: Study on the bioequivalence of two ranitidine formulations. Farmacia, 48, 25-32, 2000

112.Popa A., Leucuta S.E., Achim M., Capalneanu R., Bojita M.: Bioavailability of carbamazepine from two different products. Farmacia, 48, 85-94, 2000

113.Leucuta S.E., Achim M., Capalneanu R., Popa A., Postescu I.D., Preda M., Moldovan M., Rusu A., Bojita M.: Comparative bioavailability of two tablet formulations of famotidine. Farmacia, 48, 87-98, 2000

114.Leucuta S.E., Preda M., capalneanu R., Popa A., Achim M., Postrescu I.D., Moldovan M., Rusu A., Bojita M.: Comparative bioavailability of two ranitidine formulations. Clujul Medical, 47, 287-292, 2000

115.Leucuta S.E.: Bioavailability of a generic formulation of captopril compared with the standard captopril dosage form. Clujul Medical, 47, 465-470, 2000

116.Leucuta S.E., Popa A., Achim M., Capalneanu R., Bojita M.: Bioequivalence of two tablet formulations of carbamazepine. Terapeutica, Farmacologie şi Toxicologie Clinica, 4, 88-92, 2000

117.Leucuta S.E., Imre S., Popa A., Capalneanu R.: Biodisponibilitatea comparativa a două formulari cu metoprolol. Terapeutica, Farmacologie şi Toxicologie Clinica, 5,52-53,2001